



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **63 984** ⁽¹³⁾ **C2**

(51)МПК ⁷ **C 07H 19/167, 19/23, 19/24, A**
61K 31/7052, 31/7076, 31/708, A
61P 37/02

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2000073982, 05.07.2000

(24) Дата начала действия патента: 16.02.2004

(30) Приоритет: 16.10.1996 US 60/028,586
23.04.1997 US 60/043,974
12.08.1997 US 60/055,487

(46) Дата публикации: 15.02.2004

(72) Изобретатель:

Ванг Гуанжи, US,
Тем Роберт, US,
Аверетт Деврон, US

(73) Патентовладелец:

АЙ-СИ-ЭН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК, US

(54) ПУРИНОВЫЕ L-НУКЛЕОЗИДЫ, АНАЛОГИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Предложены новые соединения пуриновых L-нуклеозидов, в которых как пуриновые кольца, так и сахар или модифицируются, или функционализируются или то и другое вместе. Новые соединения или их фармацевтически приемлемые эфиры или соли можно использовать в фармацевтических композициях, и такие композиции можно применять для лечения инфекций, инвазий, неоплазм или аутоимунных заболеваний. Новые соединения можно также

использовать для модулирования аспектов иммунной системы, включая модулирование Th1 и Th2.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2004, N 2, 15.02.2004. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 6 3 9 8 4 C 2

U A 6 3 9 8 4 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **63 984** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07H 19/167, 19/23, 19/24,**
A 61K 31/7052, 31/7076, 31/708,
A 61P 37/02

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2000073982, 05.07.2000
(24) Effective date for property rights: 16.02.2004
(30) Priority: 16.10.1996 US 60/028,586
23.04.1997 US 60/043,974
12.08.1997 US 60/055,487
(46) Publication date: 15.02.2004

(72) Inventor:
Wang Guangyi, US,
Tam Robert, US,
Avertt Deveron, US

(73) Proprietor:
ICN PHARMACEUTICALS, INC, US

(54) **PURINE L-NUCLEOSIDES, ANALOGUES AND APPLICATION THEREOF**

(57) Abstract:

Novel purine L-nucleoside compounds are disclosed, in which both the purine rings and the sugar are either modified, functionalized or both. The novel compounds or pharmaceutically acceptable esters or salts thereof may be used in pharmaceutical compositions, and such compositions may be used to treat an infection, an infestation, a neoplasm, or an autoimmune

disease. The novel compounds may also be used to modulate aspects of the immune system, including modulation of Th1 and Th2.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2004, N 2, 15.02.2004. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U
A
6
3
9
8
4
C
2

U
A
6
3
9
8
4
C
2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **63 984** ⁽¹³⁾ **C2**

(51)МПК ⁷ **C 07H 19/167, 19/23, 19/24, A
61K 31/7052, 31/7076, 31/708, A
61P 37/02**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2000073982, 05.07.2000

(24) Дата набуття чинності: 16.02.2004

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 16.10.1996 US 60/028,586
23.04.1997 US 60/043,974
12.08.1997 US 60/055,487

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.02.2004

(72) Винахідник(и):

Ванг Гуанжі , US,
Тем Роберт , US,
Аверетт Деврон , US

(73) Власник(и):

АЙ-СІ-ЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК, US

(54) ПУРИНОВІ L-НУКЛЕОЗИДИ, АНАЛОГИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Запропоновано нові сполуки пуринових L-нуклеозидів, у яких як пуринові кільця, так і цукор або модифікуються, або функціоналізуються або те й інше разом. Нові сполуки або їхні фармацевтично прийнятні ефіри або солі можна використовувати у фармацевтичних композиціях, і

такі композиції можна застосовувати для лікування інфекцій, інвазій, неоплазмів або аутоімунних захворювань. Нові сполуки можна також використовувати для модулювання аспектів імунної системи, включаючи модулювання Th1 та Th2.

U A 6 3 9 8 4 C 2

U A 6 3 9 8 4 C 2

Опис винаходу

Цей винахід відноситься до L-нуклеозидів.

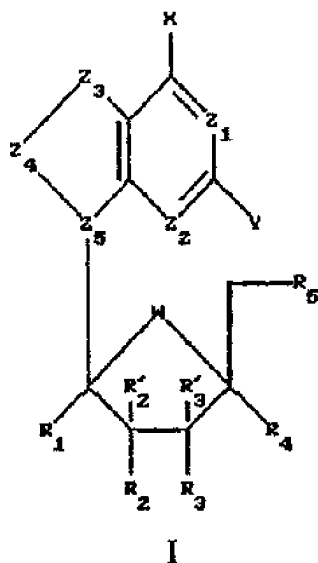
Протягом останніх декілька десятиріч докладалися значні зусилля щодо дослідження можливого застосування аналогів D-нуклеозидів у якості антивірусних агентів. Деякі спроби надали певних результатів, і зараз ряд нуклеозидних аналогів поступають у продаж як антивірусні ліки, до яких належать інгібітори зворотної транскриптази HIV (AZT, ddI, ddC, d4T і 3TC).

Різнораманні аналоги пуринових D-нуклеозидів також використовували для дослідження імуномодуляторів. Було продемонстровано, наприклад, що аналоги гуанозину, що мають замісників у 7- та/або 8-позиціях, стимулюють імунну систему (для огляду дивись: Weigle, W.O. CRC Crit. Rev. Immunol. 1987, 7, 285; Lin et al. J. Med. Chem. 1985, 28, 1194 - 1198; Reitz, et al. J. Med. Chem. 1994, 37, 3561-3578, Michael et al. J. Med. Chem. 1993, 36, 3431 - 3436). Певні 3-β -D-рибофуранозилпіридинолу [4,5-d]піримідини також продемонстрували значну імунну активність, включаючи розростання клітин мишачої селезінки та *in vivo* активність проти вірусу Semliki Forest (Nagahara, et al. J. Med. Chem. 1990, 33, 407 - 415; Robins et al. U.S. Patent 5,041,426). У іншому дослідженні продемонстрували, що 7-Деазагуанозин та аналоги мають антивірусну активність проти різнораманних вірусів РНК у мишах, навіть якщо сполука не має антивірусних властивостей у клітинній культурі. 3-Деазагуанін нуклеозиди та нуклеотиди також продемонстрували дуже широкий спектр антивірусної активності проти певних вірусів ДНК та РНК (Revankar et al. J. Med. Chem. 1984, 27, 1389 - 1396). Певні 7- та 9-деазагуанін С-нуклеозиди демонструють спроможність захищати мишей проти смертельної дози вірусу Semliki Forest (Girgis et al. J. Med. Chem. 1990, 33, 2750 - 2755). Певні 6-сульфенамід та 6-сульфінамід пуринові нуклеозиди демонстрували значну протипухлинну активність (Robins et al. U.S. Patent 4, 328, 336). Певні піримідо[5,4-D]піримідин нуклеозиди були ефективними у мишах BDF1 під час лікування проти L1210 (Robins et al. U.S. Patent 5, 041, 542). Було запропоновано вважати антивірусну та протипухлинну активність вищезгаданих нуклеозидів результатами їхньої діяльності як імуномодуляторів (Bonnet et al. J med. Chem. 1993, 36, 635 - 653).

Однією можливою ціллю імуномодуляції є стимуляція або супресія лімфокінів Th1 та Th2. Клітини типу I (Th1) виробляють інтерлейкін 2 (IL-2), фактор некрозу пухлини (TNF α) та гамма інтерферон (IFN γ) та відповідають, перш за все, за клітинний імунітет, такий як гіперчутливість уповільненого типу та антивірусний імунітет. Клітини типу 2 (Th2) виробляють інтерлейкіни, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 та IL-13 та, перш за все, беруть участь у підтримці гуморальних імунних реакцій, таких, які спостерігають у відповідь на дію алергенів, наприклад, перемикання ізо типу антитіла IgE та IgG4 (Mosmann, 1989, Алли Rev Immunol, 7:145-173). Було показано, що аналоги D-гуанозину оказують різнораманні дії на лімфокіни IL-1, IL-6, IFN α та TNF α (не безпосередньо) *in vitro* (Goodman, 1988, Int J Immunopharmacol, 10, 579-88) та *in vivo* (Smee et al., 1991, Antiviral Res 15: 229). Проте, здібність аналогів D-гуанозину, таких як 7-тіо-8-оксогуанозин, модулювати цитокіни типу 1 або типу 2 безпосередньо у Т-клітинах була неефективною, або її не було описано.

Отже, залишилася необхідність у нових аналогах L-нуклеозидів, до яких належать нові аналоги пуринових L-нуклеозидів. Зокрема, існує необхідність у нових пуринових L-нуклеозидах, які модулюють активність Th1 та Th2.

Цей винахід спрямований на нові пуринові L-нуклеозидні сполуки, їхнє терапевтичне застосування та синтез. За одним з аспектів цього винаходу запропоновано пуринові L-нуклеозидні аналоги формули I:



де R₁, R₂, R₃ і R₄ являють собою H;

R₂, R₃ і R₅ являють собою OH;

Z₁ являє собою N;

Z₂ обраний із групи, що містить N і CH;

Z₃ обраний із групи, що містить -NR-, -C(R)₂-, -S-, де R, однакові чи різні, обрані з групи, що містить H, Br,

NH₂, алкіл і алкеніл;

Z₄ обраний із групи, що містить -C=O, -NR-, -C(R)₂-, де R, однакові чи різні, обрані з групи, що містить H і Br; Z₅ являє собою N;

хімічний зв'язок між Z₃ і Z₄ обраний з групи, що містить C-C, C=C, C-N, C=N і C-S;

хімічний зв'язок між Z₄ і Z₅ обраний з групи, що містить C-N, C=N і N-N;

X обраний із групи, що містить H, OH, SH, -SNH₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂;

Y обраний із групи, що містить H і NH₂;

W являють собою O; і

коли Y являє собою NH₂, тоді Z₃ не являє собою -S-.

Згідно з іншим аспектом винаходу фармацевтична композиція містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної ефіру або солі, що змішано з, принаймні, одним фармацевтично прийнятним носієм.

Згідно з ще одним аспектом винаходу, сполуки за формулою I використовують для лікування будь-якого стану, який позитивно реагує на введення сполуки, та який досягає позитивної реакції за будь-якою технологією та умовами виготовлення лікарського засобу. Крім того, передбачають, що сполуки за формулою I можна використовувати для лікування будь-якої інфекції, інвазії, раку, пухлини або іншої неоплазми або автоімунного захворювання.

Фігури 1-6 (Схеми 1-6) зображують етапи хімічного синтезу, які можна використовувати для того, щоб синтезувати сполуки згідно з цим винаходом. Схеми щодо синтезу певного складу розглядаються у прикладах, які наведено далі у роботі.

Фігура 7 графічне зображення прикладів дії аналогів L-гуанозину на Th1 та Th2.

Терміни, які використовують у цьому описі, визначаються наступним чином.

Термін "нуклеозид" позначає сполуку, що складається із будь-якої пентозної або модифікованої пентозної складової, яка поєднана з специфічною позицією гетероциклу або з природною позицією пурину (9-позиція) або піримідину (1-позиція) або з еквівалентною позицією у аналогу.

Термін "нуклеотид" позначає ефір фосфорної кислоти, який є заміщеним на 5'-позиції нуклеозиду.

Термін "гетероцикл" позначає одновалентний насичений або ненасичений радикал вуглецевого циклу, який має, принаймні, один гетероатом, такий як N, O або S у межах кільця, в якому кожна існуюча позиція можна, але не обов'язково, замінити, незалежно, наприклад, гідрокси, оксо, аміно, іміно, нижчим алкілом, бромом, хлором та/або ціано-групою. До цього класу замісників належать пурини, піримідини.

Термін "пурин" позначає азотні біциклічні гетероцикли.

Термін "піримідин" позначає азотні моноциклічні гетероцикли.

Термін "D-нуклеозиди", який використовують у цьому винаході, позначає нуклеозидні сполуки, що мають D-рибозну цукрову складову (наприклад, Аденозин).

Термін "L-нуклеозиди", який використовують у цьому винаході, позначає нуклеозидні сполуки, що мають L-рибозну цукрову складову.

Термін "L-конфігурація", який використовують у цьому винаході, позначає хімічну конфігурацію складової рибозофуранозилу сполук, які хімічно зв'язуються з нуклеїновими основами. L-конфігурація цукрової складової сполук цього винаходу відрізняється від D-конфігурації рибозних цукрових складових нуклеозидів, що природно виникають, таких як цитидин, аденозин, тимідин, гуанозин та уридин.

Термін "C-нуклеозиди", який використовують у цьому винаході, позначає тип хімічного зв'язку, який формується між рибозною цукровою складовою та гетероциклічною основою. У C-нуклеозидних зв'язках починається від позиції C-1 рибозної цукрової складової та приєднує вуглець гетероциклічної основи. Зв'язок, який утворюється у C-нуклеозидних зв'язках має вуглець-вуглецевий тип.

Термін "N-нуклеозиди", який використовують у цьому описі, позначає тип зв'язку, який утворюється між рибозною цукровою складовою та гетероциклічною основою. У N-нуклеозидних зв'язках розпочинається від позиції C-1 рибозної цукрової складової та приєднує азот гетероциклічної основи. Зв'язок, який утворюється у N-нуклеозидних зв'язках, має вуглець-азотний тип.

Термін "захисна група" позначає хімічну групу, що додається до атому кисню або азоту для захисту його від наступної реакції під час дериватизації інших складових у молекулі, в якій знаходиться кисень або азот. Для фахівців у сфері органічного синтезу відомими є різноманітні кисневі або азотні захисні групи.

Термін "нижчий алкіл" позначає метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, t-бутил, i-бутил або n-гексил. Цей термін, крім того, відноситься до циклічного, розгалуженого або прямого ланцюга із 1 - 6 атомів вуглецю.

Термін "арил" позначає одновалентний ненасичений ароматичний радикал вуглецевого циклу, що має єдине кільце (наприклад, феніл) або два сконденсованих кільця (наприклад, нафтил), які можуть бути, але не обов'язково, заміщеними гідроксилем, нижчим алкілом, хлором та/або ціано-групою.

Термін "гетероцикл" позначає одновалентний насичений або ненасичений радикал вуглецевого циклу, який має, принаймні, один гетероатом такий як N, O, S, Se або P, у межах кільця, в якому кожна існуюча позиція може бути, але не обов'язково, заміщеною або незаміщеною, незалежно, гідрокси, оксо, аміно, іміно, нижчим алкілом, бромом, хлором та/або ціано-групою.

Термін "моноциклічний" позначає одновалентний насичений радикал вуглецевого циклу, що має, принаймні, один гетероатом, такий як O, N, S, Se або P, - у межах кільця, в якому кожна існуюча позиція може бути, але не обов'язково, заміщеною незалежно цукровою складовою або будь-якими іншими групами, такими як бромом, хлором та/або ціано, так щоб система моноциклічного кільця в решті решт ароматизувалася [наприклад, Тимідин; 1-(2'-деокси-β-D-еритро-пентофуранозил)тимін].

Термін "імуномодулятори" позначає природні або синтетичні продукти, які є здатними модифікувати нормальну або аберантну імунну систему шляхом стимуляції або супресії.

Термін "ефективна кількість" позначає кількість сполуки за формулою (I), яка буде відновляти імунну функцію до нормальних рівнів, або посилювати імунну функцію до рівнів, що перевищують нормальні, для того, щоб ліквідувати інфекцію.

Сполуки за формулами I та від I-A до I-E можуть мати по декілька центрів асиметрії. Отже, їх можна одержувати у будь-якій оптично активній формі або у вигляді рацемічної суміші. Об'єм цього винаходу, як він описаний та заявлений, охоплює індивідуальні і оптичні ізомери та їхні нерацемічні суміші, а також рацемічні форми сполук за Формулою I.

Терміни " α " і " β " вказують на специфічну стереохімічну конфігурацію замісника при асиметричному атомі вуглецю в хімічній структурі, яку зображено. Сполуки, які описані тут, всі знаходяться у L-фуранозильній конфігурації.

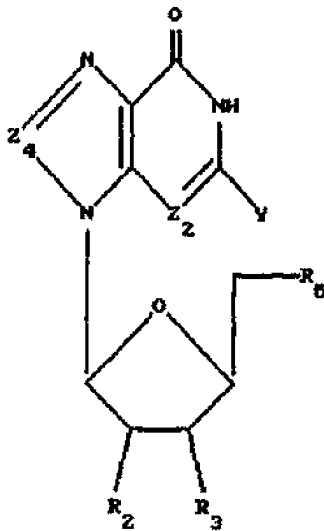
Термін "енантиомери" позначає пару стереоізомерів, які є не сумісними дзеркальними образами один одного. Суміш пари енантіомерів у відношенні 1:1 є "рацемічною" сумішшю.

Термін "ізомери" відноситься до різних сполук, що мають одну формулу. "Стереоізомери" уявляють собою ізомери, які відрізняються тільки тим, як атоми розміщені у просторі.

"Фармацевтично прийнятними солями" можуть бути будь-які солі, що походять від неорганічних та органічних кислот або основ.

Сполуки цього винаходу взагалі описано формулою I. Проте, існує декілька підгруп таких сполук, які викликають окрему зацікавленість. До них належать сполуки за формулами I-A - I-E, які описано нижче.

Сполуки за формулою I-A уявляють собою 8-заміщені L-гуанозинові аналоги, що мають структуру згідно з формулою:



I-A

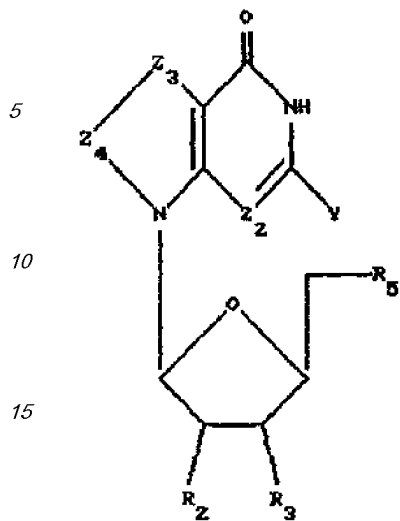
де R_2 , R_3 і R_5 уявляють собою OH;

Z_2 обраний із групи, що містить N і CH;

Z_4 обраний із групи, що містить -C=O, -NR-, -C(R)₂-, де R, однакові чи різні, обрані з групи, що містить H і Br;

Y обраний із групи, що містить H і NH₂.

Сполуки за формулою I-B уявляють собою 7-заміщені 8-оксо-L-гуанозинові аналоги, що мають структуру згідно з формулою:



20 **I-B**

де R_2 , R_3 і R_5 уявляють собою OH;

Z_2 обраний із групи, що містить N і CH;

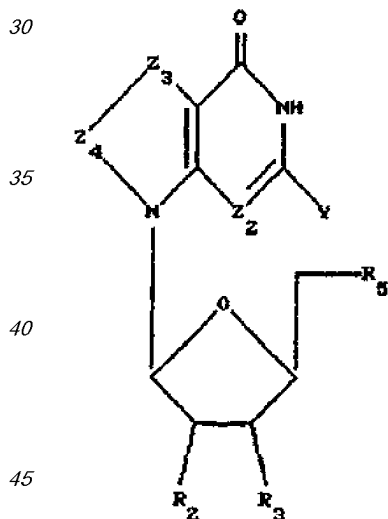
Z_3 являє собою -NR-, де R, однакові чи різні, обрані з групи, що містить H, Br, NH_2 , алкіл і алкеніл;

Z_4 являє собою -C=O;

хімічний зв'язок між Z_3 і Z_4 являє собою C-N;

Y обраний із групи, що містить H і NH_2 .

Сполуки за формулою I-B уявляють собою 7-деаза-7,8-моно- або дизаміщені L-гуанозинові аналоги, що мають структуру згідно з формулою:



50 **I-B**

де R_2 , R_3 і R_5 уявляють собою OH;

Z_2 обраний із групи, що містить N і CH;

Z_3 являє собою -C(R)₂-, де R, однакові чи різні, обрані з групи, що містить H, Br, NH_2 , алкіл і алкеніл;

Z_4 являє собою -C(R)₂-, де R, однакові чи різні, обрані з групи, що містить H і Br;

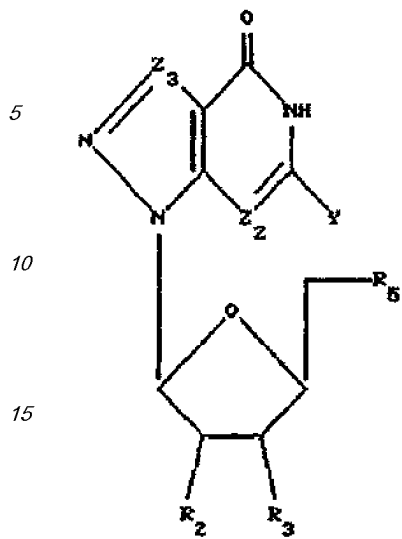
хімічний зв'язок між Z_3 і Z_4 являє собою C=C;

Y обраний із групи, що містить H і NH_2 .

Сполуки за формулою I-Г уявляють собою 7-деаза-8-аза-7-заміщені-L-гуанозинові аналоги, що мають структуру згідно з формулою:

60

65



I-Г

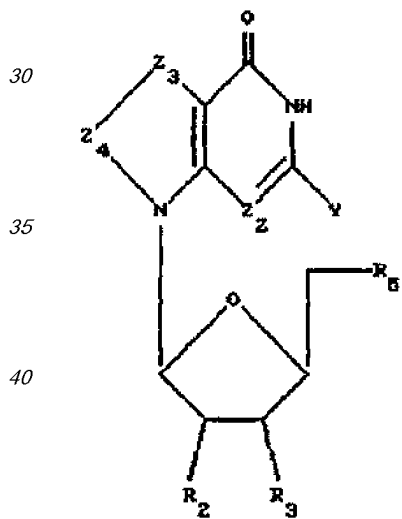
де R_2 , R_3 і R_5 уявляють собою OH;

Z_2 обраний із групи, що містить N і CH;

Z_3 являє собою $-C(R)_2-$, де R, однакові чи різні, обрані з групи, що містить H, Br, NH_2 , алкіл і алкеніл; і

Y обраний із групи, що містить H і NH_2 .

Сполуки за формулою I-Д уявляють собою тіазоло[4,5-d] піримідинові L-нуклеозиди, що мають структуру згідно з формулою:



I-Д

де R_2 , R_3 і R_5 являють собою OH;

Z_2 обраний із групи, що містить N і CH;

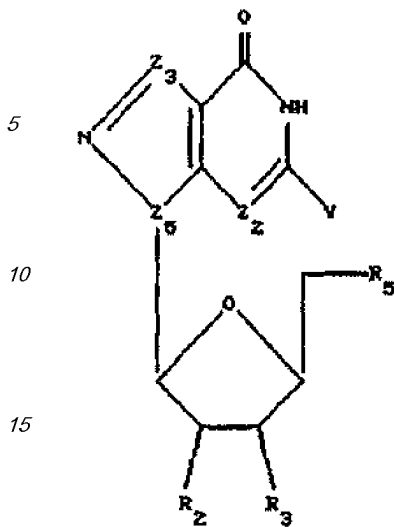
Z_3 являє собою -S-;

Z_4 являє собою -C=O,

хімічний зв'язок між Z_3 і Z_4 являє собою C-S;

Y обраний із групи, що містить H і NH_2 .

Сполуки за формулою I-E уявляють собою β -L-пуринові нуклеозиди, що мають структуру згідно з формулою:



I-E

де R_2 , R_3 і R_5 являють собою OH;

Z_2 обраний із групи, що містить N і CH;

Z_3 являє собою $-C(R)_2-$, де R, однакові чи різні, обрані з групи, що містить H, Br, NH_2 , алкіл і алкеніл;

Z_5 являє собою N;

Y обраний із групи, що містить H і NH_2 .

Передбачається, що сполуки за формулою I, IA, IB, IV, IG, ID і IE, сполуки цього винаходу, будуть використовуватися для лікування будь-яких станів, і, насправді, будь-якого стану, який реагує позитивно на введення однієї або більше сполук. Крім того, особливо передбачається, що сполуки винаходу можна використовувати для лікування інфекції, інвазії, раку або пухлини або автоімунного захворювання.

До інфекцій, які передбачається лікувати сполуками цього винаходу, належать захворювання викликані респіраторно-синцитіальним вірусом (RSV), вірусом гепатиту B (HBV), вірусами гепатиту C (HCV), простого герпесу типу 1 та 2, герпесу геніталій, герпетичного кератиту, герпетичного енцефаліту, герпетичного оперізувального лишая, вірусом імунодефіциту людини (HIV), вірусом грипу A, вірусом hantann (геморагічної горячки), вірусом бородавки людини (HPV), вірусом корі та грибками.

До інвазій, які передбачається лікувати сполуками цього винаходу, належать протозойні інвазії і також інвазії гельмінтів та інших паразитів.

До ракових або пухлинних захворювань, які передбачається лікувати, належать такі захворювання, що викликаються вірусом. Позитивний вплив здійснюється завдяки інгібуванню трансформації інфікованих вірусом клітин до неопластичного стану, інгібуванню розповсюдження вірусів із трансформованих клітин до інших нормальних клітин та/або завдяки припиненню розростання трансформованих вірусом клітин.

До автоімунних та інших захворювань, які передбачається лікувати, належать артрит, псоріаз, захворювання кишечника, ювенільний діабет, вовчак, розсіяний склероз, подагра та подагричний артрит, ревматоїдний артрит, відрив трансплантата, алергія та астма.

Крім того, згідно з цим винаходом передбачається також використання сполук як напівпродуктів у хімічному синтезу інших нуклеозидних або нуклеотидних аналогів, які, в свою чергу, можна використовувати як лікувальні агенти або для інших цілей.

Згідно з іншим аспектом, спосіб лікування ссавця включає введення терапевтично та/або профілактично ефективною кількістю фармацевтичного препарату, що містить сполуку цього винаходу. У цьому аспекті ефект досягається завдяки модуляції деякої частини імунної системи ссавця, особливо завдяки модуляції лімфокінних профілів Th1 and Th2. Якщо виникає модуляція лімфокінів Th1 та Th2, передбачається, що модуляція може включати стимуляцію як Th1, так і Th2, супресію як Th1 так і Th2, стимуляцію Th1 або Th2 та супресію іншого, або бімодальну модуляцію, в якій один вплив на рівні Th1/Th2 (такий як узагальнена супресія) виникає за низькою концентрацією, а інший вплив (такий як стимуляція Th1 або Th2 та супресія іншого) виникає за більш високою концентрацією.

Взагалі, до найбільш переважного використання згідно з цим винаходом належить використання, при якому активні сполуки є відносно менш цитотоксичними до клітин не мішеней хазяїна та відносно більш активними для мішені. Отже, бажано також, щоб L-нуклеозиди могли мати підвищену стабільність у порівнянні з D-нуклеозидами, що може поліпшити фармакокінетику. Цього результату можна досягти через те, що ферменти можуть не розпізнати L-нуклеозиди, отже L-нуклеозиди можуть мати подовжене напівжиття.

Передбачається, що сполуки згідно з цим винаходом будуть вводити в будь-якій відповідній фармацевтичній формі та згідно з будь-яким відповідним способом. Отже, введення можна здійснювати перорально, парентерально (тобто шляхом підшкірної ін'єкції, внутрішньовенної ін'єкції, внутрішньом'язової ін'єкції, внутрішньогрудинної ін'єкції або шляхом вливання), шляхом інгаляції або ректально, місцево та інше, та у фармацевтичних формах, одиниці дози яких містять традиційні не токсичні фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти та наповнювачі.

Наприклад, передбачається, що сполуки згідно з цим винаходом можуть бути у формі сумішей з

фармацевтично прийнятним носієм. Наприклад, сполуки цього винаходу можна вводити перорально у вигляді фармацевтично прийнятних солей. Через те, що сполуки цього винаходу здебільшого є водорозчинними, їх можна вводити шляхом внутрішньовенної ін'єкції у фізіологічному розчині (наприклад, забуферений до рН біля 7,2 - 7,5). З цією метою можна використовувати традиційні буфери, такі як фосфати, бікарбонати або цитрати. Звичайно, середній фахівець у цій області може модифікувати фармацевтичні форми згідно та у межах інструкцій опису для того, щоб забезпечити великою кількістю фармацевтичних форм для певного способу введення, без надання нестабільності композиціям цього винаходу та не копроментуючи їхню терапевтичну активність. Зокрема, модифікацію сполук винаходу з метою поліпшення їх розчинності у воді або іншому наповнювачі, наприклад, можна легко здійснити шляхом незначних модифікацій (приготуванням солі, естерифікацією та інше), які є добре відомими для звичайних фахівців. Звичайний фахівець може також легко модифікувати спосіб введення та схему прийому лікарського засобу, що містить певну сполуку з метою поліпшення фармакокінетики цієї сполуки для отримання максимального цілющого ефекту у пацієнтів.

У певних фармацевтичних лікарських формах перевага віддається формі проліків сполук, яка особливо містить ацильовані (ацетильовані або інші) похідні, піридинові ефіри та різні соляні форми цих сполук. Звичайний фахівець зможе легко модифікувати ці сполуки до пролікарських форм з метою полегшення постачання активних сполук до ділянки-мішені у організмі хазяїна або у пацієнтові. Звичайний фахівець також скористується сприятливими фармакокінетичними параметрами пролікарських форм, якщо вони є прийнятними, для постачання цих сполук до ділянки-мішені у організмі хазяїна або у пацієнтові з метою отримання максимального ефекту сполуки.

Крім того, сполуки згідно з цим винаходом можна вводити окремо або у комбінації з іншими агентами з метою лікування вищезгаданих інфекцій або станів. До комбінованої терапії згідно з цим винаходом належить введення, принаймні, однієї сполуки цього винаходу або її функціонального похідного і, принаймні, одного іншого фармацевтично активного інгредієнта. Активний(і) інгредієнт(и) та фармацевтично активні агенти можна вводити окремо або разом, і під час окремого введення їх можна вводити одразу один за одним у будь-якій послідовності. Кількість активного(их) інгредієнта(ів) та фармацевтично активного(их) агента(ів) та відносне хронометрування введення буде визначатися з метою отримання необхідного ефекту комбінованої терапії. Переважно, щоб комбінована терапія залучала введення однієї сполуки цього винаходу або її фізіологічно функціонального похідного та одного з агентів, про який згадують далі. До прикладів таких додаткових терапевтичних агентів належать агенти, які є ефективними під час модуляції імунної системи або пов'язаних з ними станів, такі як AZT, ЗТС, 8-заміщені гуанозинові аналоги, 2',3'-дидеоксинуклеозиди, інтерлейкін II, інтерферони, такі як α -інтерферон, тукарезол, левамизол, ізопринозин та циклолігнани. Певні сполуки згідно з цим винаходом можна ефективно використовувати для посилення біологічної активності певних агентів згідно з цим винаходом шляхом зниження метаболізму або дезактивації інших сполук, і, по суті, їх додатково вводять з метою отримання такого ефекту.

Щодо дози, то звичайний фахівець зрозуміє, що терапевтично ефективна кількість буде залежати від інфекції або стану, який необхідно лікувати, скрутності захворювання, лікувальної схеми, яку застосовують, фармакокінетики агента, який використовують, а також від стану пацієнта (тварини або людини), якого лікують. Ефективні дози можуть досягати діапазону від 1мг/кг ваги тіла або менше до 25мг/кг ваги тіла або більше. Взагалі, діапазон терапевтично ефективної кількості цієї сполуки у лікарській формі становить від незначно менш ніж приблизно 1мг/кг до приблизно 25мг/кг ваги пацієнта, залежно від того, яку сполуку використовують, який стан або яку інфекцію лікують та від способу введення. Такий діапазон дози дозволяє досягти ефективних рівнів концентрації активної сполуки у крові, які становлять діапазон від приблизно 0,04 до приблизно 100 мікрограмів/см³ крові пацієнта. Передбачається, однак, що відповідну схему можна отримати шляхом введення певної кількості з наступним підвищенням кількості, доки побічний ефект не стане занадто несприятливим, або доки не отримують очікуваного ефекту.

Введення активної сполуки можна здійснювати різними способами від безперервного введення (внутрішньовенна крапельниця) до перорального введення декілька разів на день (наприклад, Q.I.D.). До таких способів серед інших можуть належати пероральне, місцеве, парентеральне, внутрішньом'язове, внутрішньовенне, підшкірне, трансдермальне (яке може включати проникнення посилювального агента), букальне та супозиторне введення.

З метою приготування фармацевтичних композицій згідно з цим винаходом терапевтично ефективну кількість однієї або більше сполук згідно з цим винаходом переважно ретельно змішують з фармацевтично прийнятним носієм згідно з традиційними способами приготування фармацевтичних сполук для отримання дози. Носій може мати різноманітні форми залежно від форми лікарського препарату, необхідного для введення, наприклад, перорального або парентерального. Під час приготування фармацевтичних композицій у формі для перорального введення можна використовувати будь-які звичайні фармацевтичні засоби. Отже, для рідинних пероральних препаратів, таких як суспензії, еліксири та розчини, можна використовувати придатні носії та домішки, до яких належать вода, гліколи, масло, спирти, ароматизатори, консерванти, барвники та інше. Для твердих пероральних препаратів, таких як порошки, таблетки, капсули, та для твердих препаратів, таких як супозиторії, можна використовувати придатні носії та домішки, до яких належать крохмалі, підсолонкувачі такі як декстроза, маніт, лактоза та споріднені носії, розчинники, гранулятори, мастила, зв'язувальні речовини, розщеплювальні агенти та інше. При необхідності на таблетки або капсули можна нанести ентросоліюбільне покриття та їх можна забарвити за стандартними способами.

Для парентеральних фармацевтичних форм носій буде звичайно стерильною водою або стерильним водним розчином хлориду натрію, проте він також може містити інші інгредієнти, до яких належать інгредієнти, що

сприяють дисперсії. Звичайно, якщо використовують стерильну воду, то складники та носії повинні також бути стерильними. Можна також приготувати суспензії для ін'єкцій. У такому випадку можна використовувати відповідні рідинні носії, суспендувальні агенти та інше.

Результати тестів

In vitro тести здійснювали на дев'яти сполуках L-гуанозину. Їх результати описано нижче. Використовували наступні 9 сполук:

- 17316 8-меркапто-L-гуанозин;
- 17317 2-аміно-9-β-L-рибофуранозилпурин-6-сульфенамід;
- 17318 2-аміно-9-β-L-рибофуранозилпурин-6-сульфінамід;
- 17319 2-аміно-9-β-L-рибофуранозилпурин-6-сульфонамід;
- 17320 7-деаза-8-аза-β-L-гуанозин;
- 17321 7-деаза-8-аза-7-аміно-β-L-гуанозин;
- 17322 7-деаза-8-аза-7-бромо-β-L-гуанозин;
- 17324 8-алілокси-β-L-гуанозин.

Мононуклеари периферійної крові (PBMC) виділили із лейкоцитної плівки після центрифугування у градієнті густини Ficoll-Huраque 60мл крові здорових донорів. Т-клітини потім очистили із PBMC з використанням реагенту виділення лімфоцитів Lymphokwik, специфічного для Т-клітин (LK-25T, One Lambda, Canoga Park CA). Середню кількість Т-клітин, що становила 40 - 60 x 10⁶, потім інкубували протягом ночі при 37°C в 20 - 30мл RPMI-AP5 (середовище RPMI-1640 (ICN, Costa Mesa, CA), що містить 20mM буферу HEPES, pH 7,4, 5% аутологічної плазми, 1% L-глутаміну, 1% пеніцилін/стрептоміцину і 0,05% 2-меркаптоетанолу) з метою видалення будь-яких забруднювальних прилиплих клітин. В усіх експериментах Т-клітини промивали RPMI-AP5, а потім розташували на мікротитраційних планшетах з 96-ямочками при концентрації клітин 1 x 10⁶клітин/мл.

Т-клітини активували додаванням 500нг іономіцину і 10нг форбол 12-міристат 13-ацетату (PMA) (Calbiochem, La Jolla, CA) і інкубували протягом 48 - 72 годин при 37°C. Т-клітини, які активували PMA/ іономіцином, обробляли 0,5-50мкМ L-гуанозину, з яким проводили тести, або 250 - 10000 одиницями/мл контрольного антивірусного інтерферону-альфа (Accurate, Westbury, NY) одразу після активації, та потім ще раз обробляли через 24 години. Т-клітини з кожного планшета використовували для імуофлуоресцентного аналізу, супернатанти використовували для вимірювання зовнішньоклітинних цитокінів. Після активації 900мкл клітинного супернатанта з кожного мікропланшета перенесли до іншого мікропланшета для здійснювання аналізу виробництва клітинно-похідних цитокінів. Клітини потім використовували у імуофлуоресцентних аналізах внутрішньоклітинних рівнів цитокінів та експресії цитокіних рецепторів.

Концентрації клітинно-похідних цитокінів людини визначили у клітинних супернатантах з кожного мікропланшета. Зміни, які були індуковані внаслідок активації, в рівнях інтерлейкіну-2 (IL-2) визначили з використанням існуючого на ринку набору ELISA (набір R & D systems Quantikine, Minneapolis, MN) або шляхом біоаналізу з використанням IL-2-залежної клітинної лінії, CTLL-2 (ATCC, Rockville, MD). Зміни, які були індуковані внаслідок активації, у рівнях інтерлейкіну-4 (IL-4), фактору некрозу пухлини (TNF α), інтерлейкіну-8 (IL-8) (набір R & D systems Quantikine, Minneapolis, MN) та гаммаінтерферону (IFN-γ) (Endogen Cambridge, MA) визначили з використанням набору ELISA. Усі результати з використанням ELISA виразили як пг/мл та біоаналіз CTLL-2, як кількість відкликів у хвилину, який репрезентує IL-2-залежне клітинне включення ³H-тимідину (ICN, Costa Mesa, CA) клітинами CTLL-2.

Результати впливу кожного з дев'яти аналогів L-гуанозину на рівні IL-2, TNF α, IFN-γ, IL-4 та IL-5 продемонстровано на фіг. 7.

Сполуки цього винаходу можна виробляти за способами синтезу, які є відомими для звичайних фахівців у науці. Взагалі, сполуки згідно з цим винаходом синтезують шляхом конденсації відповідної нуклеозидної основи з необхідним цукровим синтоном, з метою отримання захищеного L-нуклеозиду, внаслідок наступної маніпуляції з яким та відщеплення захисних груп гідроксилу цукру з рештою з'явиться нуклеотидний аналог, який має необхідну складову рибофуранозилу з L-конфігурацією.

Схема 1 демонструє синтез певних аналогів 7- та 8-захисних L-гуанозину. L-рибозу 1 метилювали на С-1, і отриманий внаслідок цього продукт 2 бензоїлювали з метою отримання сполуки 3, яку перетворили у 4 шляхом оброблення ацетангідридом та у присутності сірчаної кислоти. Внаслідок реакції 4 та силільованого N²-ацетил гуаніну у присутності триметилсиліл трифлату отримали сполуку 5 згідно зі стандартною процедурою (Vorbrüggen et al. Chem. Ber., 1981, 14, 1234). 5 перетворили у 6 з використанням аміаку в метанолі. Внаслідок бромовання 5 отримали 8-бромо похідну сполуку 7, яку перетворили у 8-алілокси-похідну сполуку 8 шляхом оброблення аліловим спиртом та гідридом натрію. 8 підігрівали у розчині води та метанолу для того, щоб отримати 7-аліл-8-оксо похідну сполуку 9.

Схема 2: 3-деазагуанін 11 (Cook et al. J. Med. Chem. 1976, 27, 1389) обробляли ацетангідридом у піридині для отримання N²-ацетил-3-деазагуанін 12, який силілували і з'єднали з 1-ацетил-2, 3, 5 -О-трибензоїл-L-рибозою для отримання сполуки 13.

Схема 3 демонструє синтез 6-меркапто-L-гуанозину та похідних. N²-Ацетил-2', 3', 5'-О-трибензоїл-β-L-гуанозин 5 перетворили шляхом обробки фосфоропентасульфідом (Fox, et al. J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 1669) у 6-меркапто похідну сполуку 15, з якої зняли захист з метою отримання 6-меркапто-β-L-гуанозину 16. Сульфенамідне похідне 17 приготували шляхом реакції 16 з NH₂-Cl, який генерували in situ. Сульфенамід 17 окиснювали MCPBA до отримання сульфінаміду 18 та сульфонаміду 19,

регулюючи кількість реагенту (Revankar et al. J. Med. Chem. 1990, 33, 121).

Схема 4 демонструє синтез 1- β -L-рибофуранозилпіразоло[3,4-d]піримідин-4 (5H)-ону та похідних. Існуючий на ринку 4-гідроксипіразоло [3,4-d]піримідин 20 з'єднали з захищеною L-рибозою з метою отримання захищеного нуклеозиду 21, з якого зняли захист для отримання 1- β -L-рибофуранозилпіразоло[3,4-d]піримідин-4(5H)-ону 22. Таким же чином, 3-бромо-4-гідроксипіразоло[3,4-d]піримідин 23 (Cottam et al. J. Med. Chem.. 1984, 27, 1119) з'єднали з L-рибозою і отримали захищений нуклеозид 24, з якого зняли захист і отримали 3-бромо-1- β -L-рибофуранозилпіразоло [3,4-d]піримідин-4 (5H)-он 25. Внаслідок обробки 24 аміаком у присутності міді та хлориду одновалентної міді при 100°C отримали 3-аміно похідне 26.

Схема 5 демонструє синтез аналогів 8-аза-7-деаза-L-гуанозину. 3,6-Дибромопіразоло[3,4-d]піримідин-4 (5H)-он 27 (Petrie III et al. J. Med. Chem. 1985, 28, 1010) з'єднали з захищеною L-рибозою і отримали нуклеозид 28, який обробляли аміаком з метою отримання 8-аза-3-бромо-7-деаза- β -L-гуанозину 29. Внаслідок обробки 28 аміаком при 120°C отримали 3-аміно похідне 30. Внаслідок гідрування 29 на Pd/C отримали 8-аза-7-деаза- β -L -гуанозин 31.

Схема 6: 5-амінотіазоло[4,5-d]піримідин-2,7(3H, 6H)-діон 32 (Baker et al. J. Chem. Soc. C 1970, 2478) з'єднали з рибозою, що не мала захисту, і отримали нуклеозид 33. Сполуку 33 можна захистити нітрофенетильною групою, а потім обробити бутил нітритом та фторидом водню у піридині з метою отримання фторидного похідного 35. Внаслідок обробки 33 t-бутил нітритом (Nagahara et al. J. Med Chem. 1990, 33, 407) у THF можна замінити аміногрупу воднем і отримати 36.

Сполуки, які описано у схемах 1-6, є аналогами β -L-гуанозину. Відповідні α -L-аналоги можна приготувати таким саме способом, але з використанням L-рибози, що має інші захисні групи. 1-Ацетил-2, 3, 5 -О-трибензоїл-L-рибофуранозу можна замінити 1-бромо- β -L –рибозними похідними як реагент, який буде виробляти α -L-нуклеозиди, як головні продукти.

Приклади

Наступний розділ описує експериментальні зразки, які отримали у лабораторії Заявників. Приклади є поширеними, але не вичерпаними. Робота, яку виконали, включає усі зразки, які описано нижче, але не обмежується тільки цими прикладами.

Приклад 1

1-О-Метил-L-рибофураноза 2

Холодний розчин сухого хлориду водню (4,4г, 0,12моль) у метанолі (100мл) повільно додавали у розчин L-(+)-рибози 1 (50г, 0,33моль) в метанолі (1000мл) при кімнатній температурі. Після додавання розчин перемішували протягом 2,5 годин і загасили піридином (100мл). Суміш перемішували протягом 10 хвилин і розчинник випарювали. Залишок розчинили у піридині (100мл) і отриманий розчин концентрували до сухості, внаслідок чого отримали 1-О-метил-L-рибофуранозу 2 у вигляді білого жовтого сиропу.

Приклад 2

1-О-Метил-2', 3', 5'-О-трибензоїл-L-рибофураноза 3

Бензоїл хлорид (154,5г, 1,1моль) додавали краплями протягом 10 хвилин до розчину 1-О-метил-L-рибофуранози 2 (0,33моль) в піридині (350мл) при 0°C. Після додавання розчин залишили при кімнатній температурі протягом 14 годин, а потім загасили шляхом перемішування з водою (50мл) при 0°C протягом 1 години. Водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (2 x 100мл) і концентрували комбінований органічний шар. Залишок розчинили в CH_2Cl_2 (500мл), ретельно промили насиченим NaHCO_3 (3 x 100мл), водою (200мл), соляним розчином (200мл), висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували та випарювали з толуолом (2 x 300мл). Внаслідок наступного сушіння в умовах вакууму отримали 1-О-метил-2', 3', 5'-О-трибензоїл-L-рибофуранозу 3 у вигляді жовтого сиропу (80г, 0,17моль).

Приклад 3

1-О-Ацетил-2', 3', 5'-О-трибензоїл-L-рибофураноза 4

1-О-Метил-2', 3', 5'-О-трибензоїл-L-рибофуранозу 3 (80г, 0,17моль) розчинили при кімнатній температурі в суміші оцтової кислоти (354мл) та ацетангідриду (36мл). Отриманий розчин охолоджували до 0°C та додавали краплями сірчану кислоту (96%, 8,23г, 0,084моль). Після додавання реакційну суміш залишили при кімнатній температурі на 18 годин, вилили на лід (500г) і перемішували доки лід не розтанув. Додали EtOAc (1,2л), а потім воду (1л). Органічний шар промили сумішшю води/соляного розчину (у відношенні 4/1), насиченим NaHCO_3 (500мл), соляним розчином (500мл), відфільтрували крізь шар силікагелю і концентрували до отримання сирого продукту у вигляді жовтої твердої речовини. Внаслідок перекристалізації з гексану/ EtOAc (у відношенні 300мл/100мл) отримали 1-О-ацетил-2', 3', 5' -О-трибензоїл-L-рибофуранозу 4 у вигляді білих голчастих кристалів (50г, 59,6% усього продукту від L-рибози).

Приклад 4

N^2 -Ацетил-2', 3', 5'-О-трибензоїл- β -L-гуанозин 5

N^2 -Ацетилгуанін (4,125г, 21,35ммоль) суспендували в піридині (50мл) при 80°C протягом 25 хвилин, а потім піридин випарювали в умовах високого вакууму. Таку саме процедуру повторили ще раз. Отриманий матеріал висушували в умовах вакууму протягом ночі та силілували підігрівом із надлишком HMDS (50мл), піридину (10мл) і TMSCl (150мл) у присутності аргону протягом 2,5 годин. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, розчинники випарювали в умовах вакууму. Залишки HMDS та піридину випарювали разом із ксиленом (2 x 40мл). Силіловану основу суспендували у дихлоретані (70мл) і об'єднали з дихлоретановим (182мл) розчином 1-ацетил-2,3,5-О-трибензоїл-L-рибози (9,71г, 19,22ммоль). Отриману суспензію перемішували в присутності аргону при температурі флегми протягом 10 хвилин, а дихлоретановий

(35мл) розчин TMS-трифлату (4,50мл, 23,276 ммоль) додавали краплями (протягом 20 хвилин). Отриману реакційну суміш перемішували в умовах дефлегмації протягом 1,5 годин, охолоджували до кімнатної температури та розводили метиленхлоридом (500мл). Органічний шар промили холодним NaHCO_3 (5% водним, 2 x 150мл), соляним розчином (150мл), висушили (Na_2SO_4) і випарювали до сухості. Реакційну суміш очистили з використанням флеш-хроматографії (400г силікагелю, елюент: 28% EtOAc, 2% EtOH в CH_2Cl_2 , відсоткове відношення об'ємів, v/v) з метою отримання 5,60г (46%) N^2 -Ацетил-2', 3', 5'-О-трибензоїл- β -L-гуанозин 5.

Приклад 6

8-Бromo- β -L-гуанозин 7

До суспензії L-гуанозину 6 (1,24г) у воді (7,5мл) додали порціями 35мл насиченого розчину бром-вода, який містив 0,35мл бром. Тверду речовину відфільтрували, ретельно промили холодною водою, холодним ацетоном та висушили. Внаслідок кристалізації із води отримали чистий 8-бromo-L-гуанозин 7 у вигляді безбарвної твердої речовини.

Приклад 7

8-Алілокси- β -L-гуанозин 8

У перемішану суміш NaH (984мг) у безводному диметилсульфоксиді (DMSO) (30мл) додали краплями аліловий спирт (10мл), а потім додали 8-бromo-L-гуанозин 7 (1,78г, 4,92ммоль) в диметилсульфоксид (10мл). Отриману реакційну суміш перемішували при 60°C протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури та розводили етиловим ефіром (350мл). Отриманий осад відфільтрували, розчинили у воді (18мл) та нейтралізували оцтовою кислотою. Отриманий осад відфільтрували та перекристалізували з води/метанолу і отримали 836мг 8-алілокси-L-гуанозину 8 у вигляді ледве жовтої твердої речовини.

Приклад 8

7-Аліл-8-оксо- β -L-гуанозин 9

Суміш 8-алілоксигуанозину 8 (560мг) в метанолі-воді (50мл, 1:1, v/v) перемішували в умовах дефлегмації та чистий розчин отримали після двох годин. Розчин нагрівали у колбі зі зворотним холодильником протягом додаткових 5 годин, а потім охолодили до кімнатної температури. Коричневий осад (побічні продукти) відфільтрували, а фільтрат концентрували для отримання сирого продукту. Внаслідок кристалізації із води-етанолу отримали 83мг сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді ледве коричневої твердої речовини. Фільтрат концентрували та залишок обробляли шляхом хроматографії на діоксиді кремнію з 5% Et_3N та 20% MeOH в метиленхлориді і отримали 260мг 7-аліл-8-оксо- β -L-гуанозину 9 у вигляді безбарвної твердої речовини.

Приклад 10

N^2 -Ацетил-3-деазагуанін 12

До суспензії 3-деазагуаніну 11 (2,0г) у безводному піридині (30мл) додали ацетангідрид (5мл) і отриману реакційну суміш нагрівали до 90°C. Тверду речовину поступово розчинювали і отримали розчин коричневого кольору. Через 10 хвилин знов з'явився осад. Суміш перемішували при 90°C протягом додаткових 90 хвилин і охолоджували до 50°C. Осад відфільтрували та промили в ацетонітрилі, воді і знов у ацетонітрилі і отримали 1,79г N^2 -Ацетил-3-деазагуаніну 12 у вигляді світлоромової твердої речовини.

Приклад 11

N^2 -Ацетил-3-деаза- β -L-гуанозин 14

Суспензію N^2 -Ацетил-3-деазагуаніну 12 (576мг, 3,0ммоль), гексаметилдизилазану (HMDS, 15мл), піридину (2мл) та сульфату амонію (10мг) перемішували в умовах дефлегмації та виключення вологи протягом 2,5 годин. Розчинники випарювали, а залишок висушували в умовах вакууму протягом двох годин і отримали пінявий сироп. Залишок розчинили у метиленхлориді (безводному, 30мл) та додали 1-ацетил-2,3,5-трибензоїл-L-рибозу (1,51г, 3,0 ммоль), після цього повільно додавали триметилсиліл трифлат (4,5 ммоль, 0,81мл). Отриманий розчин кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Розчинник випарювали, а залишок розчинили у етилацетаті, промили у 5% NaHCO_3 , висушили (Na_2SO_4) та сконцентрували. Внаслідок хроматографії на діоксиді кремнію з 5% Et_3N та 2-10% етанолом у метиленхлориді отримали три головних продукти: 340мг продукту вищої очистки, 368мг продукту середньої очистки та 335мг продукту нижчої очистки, усі вони мали злегка жовтий колір.

Приклад 12

N^2 -Ацетаил-6-меркапто-2', 3', 5'-О-трибензоїл- β -L-гуанозин 15

До перемішаної суспензії N^2 -ацетил-2', 3', 5'-О-трибензоїл-L-гуанозину 5 (5,60г, 8,78ммоль) і фосфорпентасульфіді (8,0г, 36,0ммоль) в піридині (210мл) додали краплями воду (590мл), отриману реакційну суміш нагрівали до температури флегми протягом 8 годин. Декілька крапель води додали, коли розчин почав втрачати мутність. Наприкінці періоду дефлегмації піридин випарювали і отримали розведений сироп, який повільно додавали до сильно перемішаної киплячої води (1000мл).

Отриману суміш перемішували протягом 45 хвилин та екстрагували з EtOAc (3 x 250мл). Органічний шар промили соляним розчином (2 x 200мл), водою (2 x 100мл), висушили (Na_2SO_4) та випарювали до сухості. Внаслідок хроматографії на силікагелі (400г) з 23% EtOAc, 2% EtOH в CH_2Cl_2 (v/v) отримали 3,53г (61,5%) N^2 -Ацетил-6-меркапто-2', 3', 5'-О-трибензоїл- β -L-гуанозин 15 у вигляді безбарвної твердої речовини.

Приклад 13

6-меркапто- β -L-гуанозин 16

Розчин N^2 -Ацетил-6-меркапто-2', 3', 5'-О-трибензоїл- β -L-гуанозин 15 (3,53г, 5,40ммоль) у насиченому аміаку-метанолі (200мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 62 годин. Аміак та метанол

випарювали, а залишок розтерли у порошок з хлороформом. Осад відфільтрували і промили теплим хлороформом (50мл), знов розчинили у розведеному водному аміаку та підкислили оцтовою кислотою. Отриманий осад відфільтрували та висушили в умовах вакууму і отримали 1,48г (91,6%)

6-меркапто-β-L-гуанозину 16 у вигляді безбарвної твердої речовини.

Приклад 14

2-аміно-9-(β-L-рибофуранозил)пурин-6-сульфенамід 17

До перемішаного водного розчину гіпохлориту натрію (5,25%, 2,25мл, 1,725ммоль), охолодженого до 0°C у льодяній бані, додали гідроксид амонію (1,4М, 6мл, 8,4ммоль), охолодженого до 0°C. Отриману суміш перемішували при 0°C протягом 15 хвилин і додали холодний (0°C) розчин 6-меркапто-β-L-гуанозин 16 (450мг, 1,5ммоль) у 2М КОН (750мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, доки вона не нагрілася до кімнатної температури. Отриманий осад відфільтрували, промили холодним EtOH, відфільтрували, висушили і отримали 240мг (51%) 2-аміно-9-(β-L-рибофуранозил)пурин-6-сульфенамід 17 у вигляді безбарвної твердої речовини.

Приклад 15

2-Аміно-9-(β-L-рибофуранозил)пурин-6-сульфінамід 18

Суміш 2-аміно-9-(β-L-рибофуранозил)пурин-6-сульфенаміду 17 (200мг, 0,637ммоль), етанолу (90мл) та води (6,4мл) сильно перемішували при -10°C у соляній льодяній бані. Розчин MCPBA (80%, 137,0мг, 0,637ммоль) в етанолі 5,5мл додавали краплями протягом 15 хвилин. Суміш перемішували, їй дозволили нагрітися, коли лід розтанув (8 годин), і знов перемішували при кімнатній температурі протягом ще 14 годин. Невелику кількість осаду відфільтрували, а фільтрат випарювали при 23°C до сухості. Залишок розтерли у порошок з етиловим ефіром (30мл) і тверду речовину збирали шляхом фільтрування, промили етиловим ефіром (10мл). Тверду речовину знов суспендували в етиловому ефірі (25мл), фільтрували, висушили і отримали 182мг (87%) 2-Аміно-9-(β-L-рибофуранозил) пурин-6-сульфінамід 18 у вигляді безбарвної твердої речовини.

Приклад 16

2-Аміно-9-(β-L-рибофуранозил)пурин-6-сульфонамід 19

До перемішаної суспензії 2-аміно-9-(β-L-рибофуранозил)пурин-6-сульфенаміду 17 (150мг, 0,478ммоль) в етанолі (28,5мл) і воді (2,8мл) при кімнатній температурі додали частинами протягом 1 години розчин MCPBA (80%, 412,0мг, 1,91ммоль) в етанолі (2,8мл). Реакційна суміш набула прозорості через 3 години. Розчин перемішували протягом додаткових 15 годин при кімнатній температурі, доки він не став мутним. Реакційну суміш сконцентрували при кімнатній температурі, доки вона не стала сухою. Залишок розтерли у порошок з етиловим ефіром (30мл) і тверду речовину збирали шляхом фільтрування. Сирий продукт розчинили у суміші метанолу/води та адсорбували на силікагель (2,0г). Розчинник випарювали, а сухий силікагель, що містив продукт, завантажили у флеш-колонку з діоксидом кремнію (100г), яка містила метиленхлорид. Колонку елюювали 20% MeOH в CH₂Cl₂ (v/v) і отримали 87мг (52,6%) 2-Аміно-9-(β-L-рибофуранозил)пурин-6-сульфонамід 19 у вигляді безбарвної твердої речовини.

Приклад 17

1-(2', 3', 5'-О-трибензоїл-β-L-рибофуранозил)піразоло[3,4-d]піримідин-4(5H)-он 21

Суміш 4-Гідроксипіразоло[3,4-d]піримідин 20 (100мг, 0,74ммоль), 1, 1, 1, 3, 3, 3-гексаметилдизилазану (HMDS, 10мл) та (NH₄)₂SO₄ (10мг, 0,076ммоль) нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 3 годин і отримали прозорий розчин. Надлишок HMDS випарювали і отримали жовту тверду речовину, яку висушували в умовах вакууму протягом 15 хвилин. Додали 1-О-ацетил-2', 3', 5'-О-трибензоїл-β-L-рибофуранозу (370мг, 0,74ммоль), а потім додали ацетонітрил (безводний, 5мл). Триметилсиліл трифторметансульфонат (245мг, 1,1ммоль) додавали краплями у згаданий вище сметаноподібний розчин при кімнатній температурі. Після додавання прозорий розчин залишили при кімнатній температурі на 14 годин. Розчинник випарювали, жовтий залишок розчинили у EtOAc (50мл), промили насиченим NaHCO₃ (2 x 20мл), водою (3 x 20мл), висушили над Na₂SO₄ і сконцентрували. Внаслідок флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (5% метанол у метиленхлориді) отримали 1-(2', 3', 5'-О-трибензоїл-β-L-рибофуранозил)піразоло[3,4-d]піримідин-4(5H)-он 21 у вигляді білої твердої речовини (177мг, 41,5%).

Приклад 18

1-β-L-рибофуранозилпіразоло[3,4-d]піримідин-4(5H)-он 22

1-(2', 3', 5'-О-трибензоїл-β-L-рибофуранозил)піразоло[3,4-d]піримідин-4(5H)-он 21 (152мг, 0,26ммоль) розчинили у MeOH, насиченому NH₃ при 0°C (75мл). Отриманий розчин настоювали при кімнатній температурі протягом 24 годин і концентрували. Залишок розчинили у воді (30мл), промили EtOAc (3 x 15мл). Після випарювання води, кристалічну тверду речовину просочували ацетонітрилом (2мл), фільтрували, висушували в умовах вакууму і отримали 1-β-L-рибофуранозилпіразоло[3,4-d]піримідин-4(5H)-он 22 у вигляді білої кристалічної твердої речовини (70мг, 99%).

Приклад 19

3-Бromo-1-(2', 3', 5'-О-трибензоїл-β-L-рибофуранозил)піразоло[3,4-d]піримідин-4(5H)-он 24

Ацетонітрил (30мл) додали у суміш 3-бромопіразоло[3,4-d]піримідин-4(5H)-она 23 (1,08г, 4,0ммоль) та 1-О-ацетил-2', 3', 5'-О-трибензоїл-β-L-рибофуранозу (3,02г, 6,0ммоль). Отриманий сметаноподібний розчин нагрівали у колбі зі зворотним холодильником та додавали краплями трифторборан етерат (851мг, 6,0ммоль). Отриманий розчин нагрівали у колбі зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник випарювали, залишок розчинили у EtOAc (100мл), отриманий розчин промили насиченим NaHCO₃, водою, висушили над Na₂SO₄ і сконцентрували. Внаслідок флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (5% ацетон в метиленхлориді)

отримали 3-Бromo-1-(2', 3', 5' -O-трибензоїл-β-L-рибофуранозил)піразоло[3,4-d]піримідин-4(5H)-он 24 у вигляді блідої жовтої твердої речовини (1,1г, 41,7%).

Приклад 20

3-Бromo-1-β-L-рибофуранозилпіразоло[3, 4-d]піримідин-4 (5H) -он 25

3-Бromo-1-(2', 3', 5' -O-трибензоїл-β-L-рибофуранозил)піразоло [3,4-d]піримідин-4(5H)-он 24 (280мг, 0,43ммоль) розчинили у MeOH, насиченому NH₃ при 0°C (25мл). Розчин герметизували, бомбу із нержавіючої сталі нагрівали при 100°C протягом 6 годин. Після охолодження аміак та метанол випарювали. Залишок розчинили у воді (40мл), промили EtOAc (4 x 20мл) і сконцентрували. Залишок просочували ацетонітрилом, отриману тверду речовину фільтрували, висушували в умовах вакууму і отримали 3-Бromo-1-β-L-рибофуранозилпіразоло[3,4-d]піримідин-4 (5H) -он 25 у вигляді білої твердої речовини (140мг, 95%).

Приклад 21

3-Аміно-1-β-L-рибофуранозилпіразоло[3,4-d]піримідин-4(5H)-он 26

3-Бromo-1-(2', 3', 5' -O-трибензоїл-β-L-рибофуранозил)піразоло[3,4-d]піримідин-4(5H)-он 24 (714мг, 1,08ммоль) розчинили у MeOH, насиченому NH₃ при 0°C (30мл). Додали тонкий мідний провід (21мг, 0,33ммоль) та хлорид одновалентної міді (33мг, 0,33ммоль). Суміш герметизували, бомбу із нержавіючої сталі нагрівали при 100°C протягом 16 годин. Після охолодження силікагель (2г) додали у реакційну суміш і розчинник випарювали. Силікагель, який абсорбував сирий продукт, завантажили у колонку з діоксидом кремнію та елюювали 5% Et₃N, 17% MeOH в CH₂Cl₂). Далі продукт очистили шляхом перекристалізації (95% EtOH) і отримали 3-Аміно-1-β-L-рибофуранозилпіразоло[3,4-d]піримідин-4(5H)-он 26 у вигляді білих голчастих кристалів (110мг, 36%).

Приклад 22

3,6-Дибromo-1-(2', 3', 5' -O-трибензоїл-β-L-рибофуранозил)піразоло[3,4-d]піримідин-4(5H)-он 28

Ацетонітрил (80мл) додали у суміш 3,6-дибромопіразоло[3,4-d]піримідин-4(5H)-ону 27 (1,18г, 4,0ммоль) та 1-О-ацетил-2', 3', 5'-О-трибензоїл-L-рибофуранози (3,02г, 6,0ммоль). Сметаноподібний розчин нагрівали до температури флегми, після чого повільно додавали трифтороборан етерат (851мг, 6,0ммоль). Реакційну суміш нагрівали у колбі зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Після видалення розчинника залишок розчинили в EtOAc (200мл), промили насиченим NaHCO₃ (2 x 50мл), водою (2 x 50мл) , висушили (Na₂SO₄) і сконцентрували. Сирий продукт очистили шляхом флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (5% ацетон в метилхлориді) і отримали (1,49г, 50,5%) 3,6-Дибromo-1-(2', 3', 5' -O-трибензоїл-β-L-рибофуранозил)піразоло [3,4-d]піримідин-4(5H)-он 28 у вигляді жовтої піни.

Приклад 23

3-Бromo-7-деаза-8-аза-β-L-гуанозин 24

3,6-Дибromo-1-(2', 3', 5'-O-трибензоїл-β-L-рибофуранозил)піразоло[3,4-d]піримідин-4(5H)-он 28 (260мг, 0,35ммоль) розчинили у MeOH, насиченому NH₃ при 0°C (20мл) . Розчин герметизували, бомбу із нержавіючої сталі нагрівали при 120°C протягом 16 годин. Після охолодження та видалення розчинника, залишок розчинили у воді (100мл), промили CH₂Cl₂ (5 x 15мл), сконцентрували і отримали жовту тверду речовину. Тверду речовину розчинили у суміші метанолу і метилхлориду (1:1) і відфільтрували крізь шар силікагелю. Фільтрат концентрували і твердий залишок розчинили у MeOH (5мл), після чого повільно додавали діетиловий ефір (40мл). Отриманий осад відфільтрували, промили діетиловим ефіром (2 x 2мл), висушили в умовах вакууму і отримали 3-Бromo-7-деаза-8-аза-β-L-гуанозин 29 у вигляді не зовсім білої твердої речовини (102,2 мг, 80,2%).

Приклад 24

3-Аміно-7-деаза-8-аза-L-гуанозин 30

3,6-Дибromo-1-(2', 3', 5' -O-трибензоїл-β-L-рибофуранозил)піразоло[3,4-d]піримідин-4 (5H) -он 28 (500мг, 0,68ммоль) розчинили у MeOH, насиченому NH₃ при 0°C (50мл) , після чого додали тонкий мідний провід (21,5мг, 0,34ммоль) та хлорид одновалентної міді (19,8мг, 0,20ммоль). Цю суміш герметизували, бомбу із нержавіючої сталі нагрівали при 120°C протягом 16 годин. Після охолодження та видалення розчинника, залишок розчинили у MeOH, тверду речовину відфільтрували і фільтрат концентрували. Внаслідок очищення залишку шляхом флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (20% MeOH в CH₂Cl₂), отримали 3-Аміно-7-деаза-8-аза-L-гуанозин 30 у вигляді білої твердої речовини (62мг, 30,9%) .

Приклад 25

7-Деаза-8-аза-L-гуанозин 31

3-Бromo-7-деаза-8-аза-β-L-гуанозин 29 (246мг, 0,68ммоль) розчинили в EtOH (50%, 60мл), після чого додали 10% Pd/C (67мг). Суміш збовтували при тиску водню 50 psi (фунтів на кв. дюйм) при кімнатній температурі протягом 6 годин. Паладієвий каталізатор відфільтрували і фільтрат концентрували. Сирий продукт розчинили у MeOH, після чого додали силікагель (2г). Після видалення метанолу сухий силікагель, який абсорбував сирий продукт, завантажили у колонку з діоксидом кремнію та елюювали 17% MeOH у CH₂Cl₂) і отримали 7-Деаза-8-аза-β-L-гуанозин 31 у вигляді білої твердої речовини (102,4мг, 53,2%).

Приклад 26

5-Аміно-3-(2', 3', 5' -O-трибензоїл-β-L-рибофуранозил)тіазоло[4,5-d]піримідин-2,7(6H)-діон 33

5-Амінотіазоло[4,5-d]піримідин-2,7(6H)-діон 32 (400мг, 2,71ммоль) суспендували в ацетонітрилі (16мл) та гексаметилдизилазані (0,96мл) і додали триметилхлоросилан (0,55мл) та триметилсиліл трифлат (0,9мл). Суміш перемішували в умовах дефлегмації протягом 3,5 годин. Розчин триметилсиліл трифлату (0,45мл) в ацетонітрилі (1,0мл) додавали краплями і продовжували перемішування та нагрівання протягом додаткових 30

хвилин. Додали сметаноподібний розчин 1-О-ацетил-2, 3, 5-О-трибензоіл-L-рибофуранози (1,22г, 2,28ммоль) в ацетонітрилі (4,1мл) і суміш перемішували в умовах дефлегмації протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували і повільно вливали у сильно перемішану суміш бікарбонату натрію (2,81г) та води (96мл), внаслідок чого отримали липку тверду речовину. Додали етилацетат, суміш збовтували, доки тверда речовина не розчинилася. Водний шар екстрагували двічі етилацетатом і комбінований органічний шар промили бікарбонатом натрію, висушили (Na₂SO₄) і сконцентрували. Сирий продукт очистили шляхом хроматографії на діоксиді кремнію з 5% Et₃N та 5% етанолом в метиленхлориді і отримали 1,10г 5-аміно-3-(2', 3', 5'-О-трибензоіл-β-L-рибофуранозил)тіазоло[4,5-d]піримидин-2,7(6H)-діон 33 у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 28

Метил 5-ціанометил-1-(2, 3, 5-О-трибензоіл-L-рибофуранозил)імідазол-4-карбоксилат

Метил 5-ціанометилімідазол-4-карбоксилат (Robins et al. J. Org. Chem. 1963, 28, 3041, 500мг, 3,02ммоль) нагрівали у колбі зі зворотним холодильником у безводних умовах протягом 12 годин з HMDS (8мл) та сульфатом амонію (30мг). Надлишок HMDS видалили шляхом дистилювання в умовах зниженого тиску і отримали триметилсилілове похідне у вигляді жовто-коричневого масла. Масло розчинили у сухому 1,2-дихлоретані (20мл) та додали 1-О-ацетил-2, 3, 5-О-трибензоілрибофуранозу (1,53г, 3,03ммоль), після чого додали хлорид чотиривалентного олова (516мл, 4,39ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і потім влили у холодний водний розчин 5% NaHCO₃ (50мл). Осад фільтрували кризь броунмлерит і фільтрат екстрагували хлороформом (3 x 50мл). Екстракти висушили (Na₂SO₄) і випарювали в умовах зниженого тиску, і отримали світло-бежеву піну (1,8г). Цей матеріал очистили шляхом хроматографії на діоксиді кремнію з гексанами-етилацетатом (1:1) і отримали 1,65г (89%) метил 5-ціанометил-1-(2, 3, 5-О-трибензоіл-L-рибофуранозил)імідазол-4-карбоксилату у вигляді безбарвної речовини.

Приклад 29

3-Деаза-β-L-гуанозин

Метил 5-ціанометил-1-(2, 3, 5-О-трибензоіл-L-рибофуранозил)імідазол-4-карбоксилат (1,03г, 1,69ммоль) розчинили у метанолі (60мл) та насичили безводним аміаком при 0°C. Реакційну суміш розташували у герметичній сталевій бомбі та залишили її там при 100°C протягом 18 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та випарювали до отримання сухого продукту. Залишок суспендували у теплому хлороформі, тверду речовину, що залишилася, відфільтрували, промили хлороформом (5 x 10мл) і висушили. Сирий продукт перекристалізували із води і отримали 320мг (70%) 3-Деаза-β-L-гуанозину у вигляді безбарвної твердої речовини.

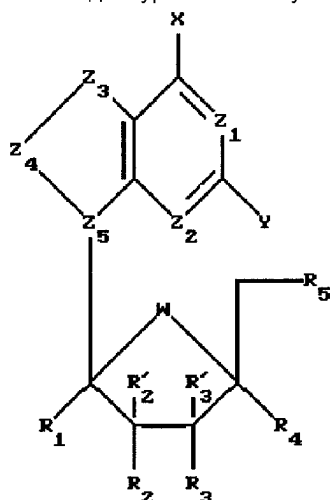
Приклад 30

3-Бromo-3-деаза-β-L-гуанозин 40

У перемішаний розчин 3-деаза-β-L-гуанозин (200мг, 0,708ммоль) в 8мл води/метанолу (1:1) при 0°C додали бром (20мл, 0,39ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин реакційну суміш випарювали, доки не отримали сухий продукт. Сирий матеріал суспендували в хлороформі, відфільтрували, висушили і отримали 210мг (82%) 3-Бromo-3-деаза-β-L-гуанозину у вигляді безбарвної твердої речовини.

Формула винаходу

1. Похідні пуринового L-нуклеозиду, що мають структуру згідно з формулою I:



де R₁, R₂, R₃ і R₄ - H;

R₂, R₃ і R₅ - OH;

Z₁ - N;

Z₂ - вибраний із групи, що містить N і CH;

Z₃ - із групи, що містить -NR-, -C(R)₂-, -S-, де R, однакові чи різні, вибрані з групи, що містить H, Br, NH₂, алкіл і алкеніл;

Z₄ - із групи, що містить -C=O-, -NR-, -C(R)₂-, де R, однакові чи різні, вибрані з групи, що містить H і Br;

Z₅ - N;

хімічний зв'язок між Z₃ і Z₄ вибраний з групи, що містить C-C, C=C, C-N, C=N і C-S;

хімічний зв'язок між Z₄ і Z₅ вибраний з групи, що містить C-N, C=N і N-N;

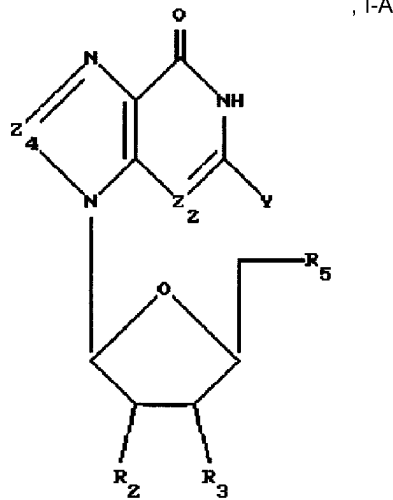
X вибраний із групи, що містить H, OH, SH, -SNH₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂;

Y - із групи, що містить H і NH₂;

W - O,

і коли Y являє собою NH₂, тоді Z₃ не являє собою -S-.

2. Похідне пуринового L-нуклеозиду за п. 1, що складається з 8-заміщеного L-гуанозинового аналога, що має структуру згідно з формулою I-A



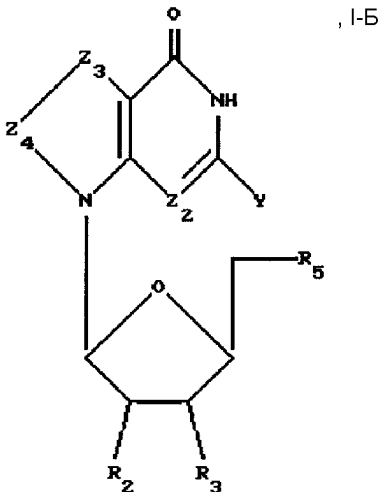
де R₂, R₃ і R₅ - OH;

Z₂ вибраний із групи, що містить N і CH;

Z₄ - із групи, що містить -C=O, -NR-, -C(R)₂-, де R, однакові чи різні, вибрані з групи, що містить H і Br;

Y - із групи, що містить H і NH₂.

3. Похідне пуринового L-нуклеозиду за п. 1, що складається з 7-заміщеного 8-оксо-L-гуанозинового аналога, що має структуру згідно з формулою I-B



де R₂, R₃ і R₅ - OH;

Z₂ вибраний із групи, що містить N і CH;

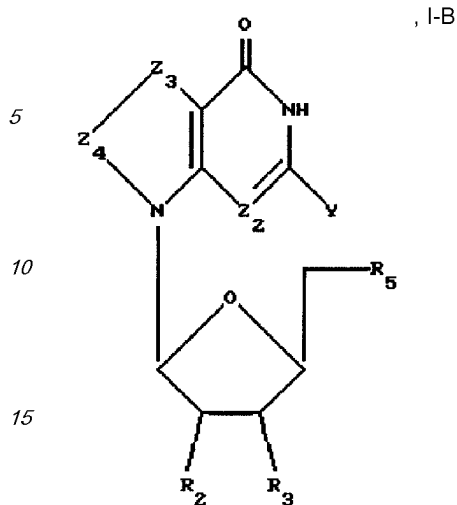
Z₃ являє собою -NR-, де R, однакові чи різні, вибрані з групи, що містить H, Br, NH₂, алкіл і алкеніл;

Z₄ являє собою -C=O;

хімічний зв'язок між Z₃ і Z₄ являє собою C-N;

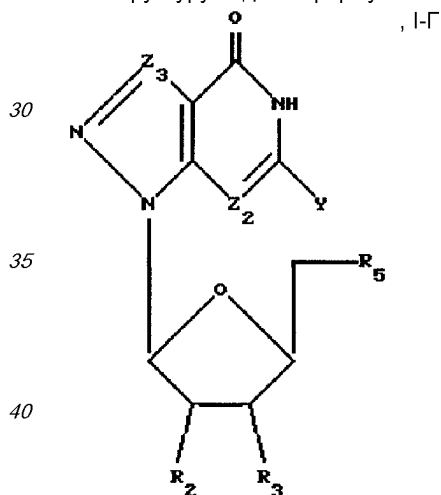
Y вибраний із групи, що містить H і NH₂.

4. Похідне пуринового L-нуклеозиду за п. 1, що складається з 7-деаза-7,8-моно- або дизаміщеного L-гуанозинового аналога, що має структуру згідно з формулою I-B



20 де R_2 , R_3 і R_5 - OH;
 Z_2 вибраний із групи, що містить N і CH;
 Z_3 являє собою $-C(R)_2-$, де R, однакові чи різні, вибрані з групи, що містить H, Br, NH_2 , алкіл і алкеніл;
 Z_4 являє собою $-C(R)_2-$, де R, однакові чи різні, вибрані з групи, що містить H і Br;
 хімічний зв'язок між Z_3 і Z_4 являє собою C=C;
 Y вибраний із групи, що містить H і NH_2 .

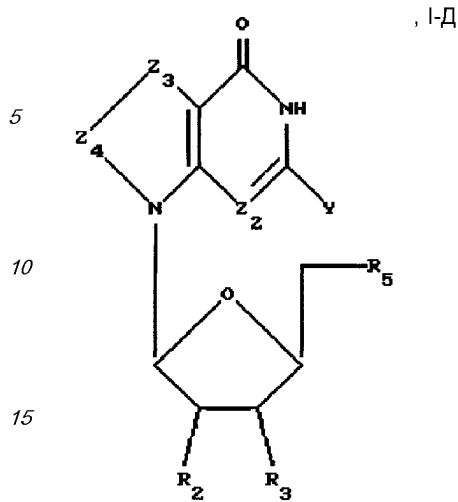
25 5. Похідне пуринового L-нуклеозиду за п. 1, що складається з 7-деаза-8-аза-7-L-гуанозинового аналога, що має структуру згідно з формулою I-Г



45 де R_2 , R_3 і R_5 - OH;
 Z_2 вибраний із групи, що містить N і CH;
 Z_3 являє собою $-C(R)_2-$, де R, однакові чи різні, вибрані з групи, що містить H, Br, NH_2 , алкіл і алкеніл; і
 Y вибраний із групи, що містить H і NH_2 .

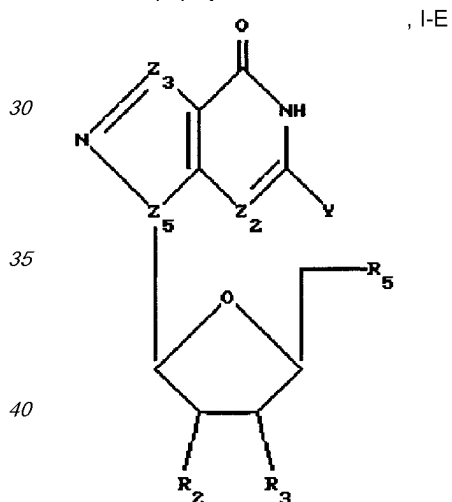
50 6. Похідне пуринового L-нуклеозиду за п. 1, що складається з тiazоло[4,5-d] піримідинового L-нуклеозиду, що має структуру згідно з формулою I-Д

55
60
65



20 де R_2 , R_3 і R_5 являють собою OH;
 Z_2 вибраний із групи, що містить N і CH;
 Z_3 являє собою -S-;
 Z_4 являє собою -C=O,
 хімічний зв'язок між Z_3 і Z_4 являє собою C-S;
 Y вибраний із групи, що містить H і NH_2 .

25 7. Похідне пуринового L-нуклеозиду за п. 1, що складається з L пуринового нуклеозиду, що має структуру згідно з формулою I-E



45 де R_2 , R_3 і R_5 - OH;
 Z_2 вибраний із групи, що містить N і CH;
 Z_3 являє собою $-C(R)_2-$, де R, однакові чи різні, вибрані з групи, що містить H, Br, NH_2 , алкіл і алкеніл;
 Z_5 являє собою N;
 Y вибраний із групи, що містить H і NH_2 .

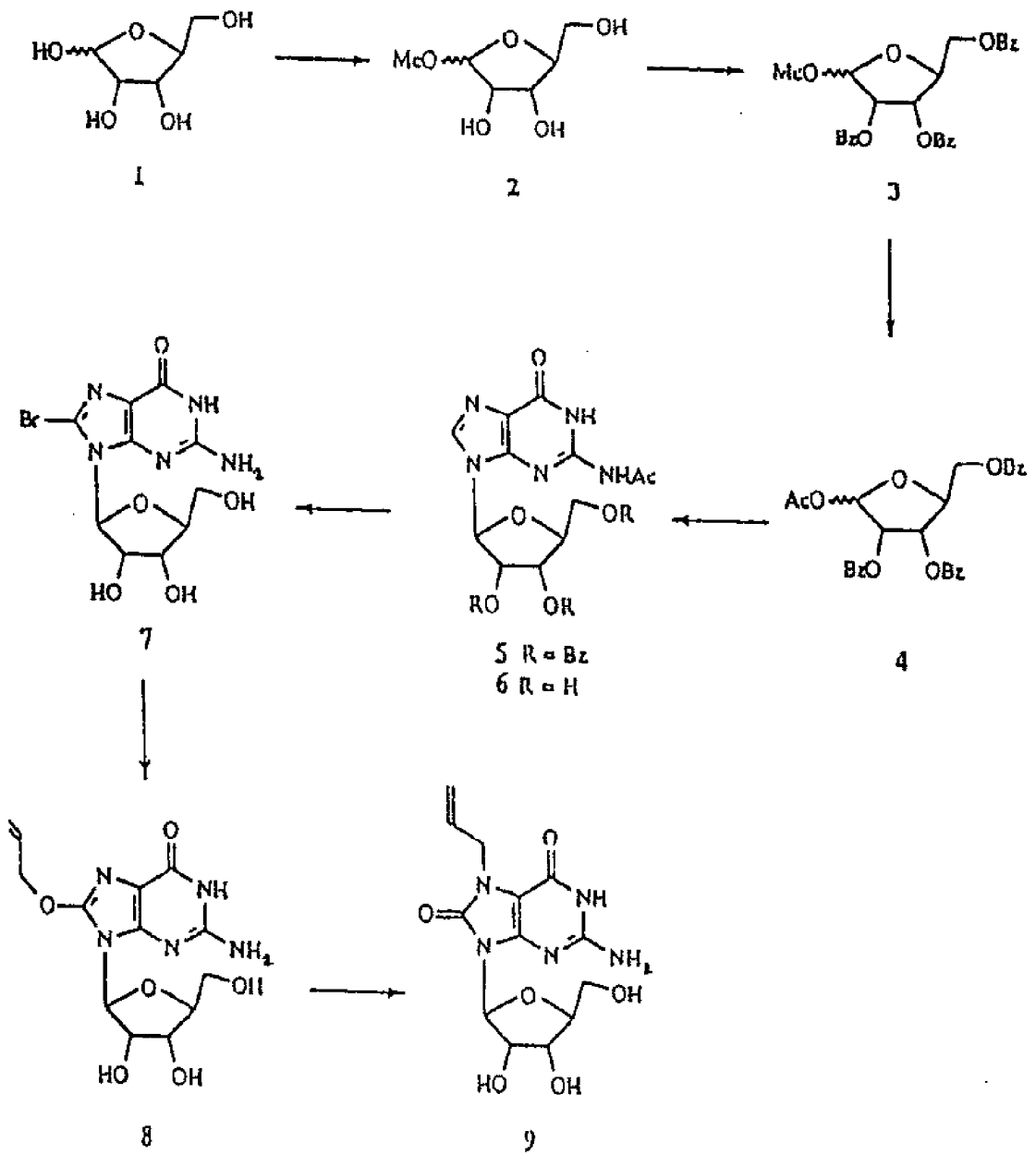
50 8. Фармацевтична композиція, що має імуномодулювальну активність, яка містить сполуку за п. 1.

55

60

65

Схема 1

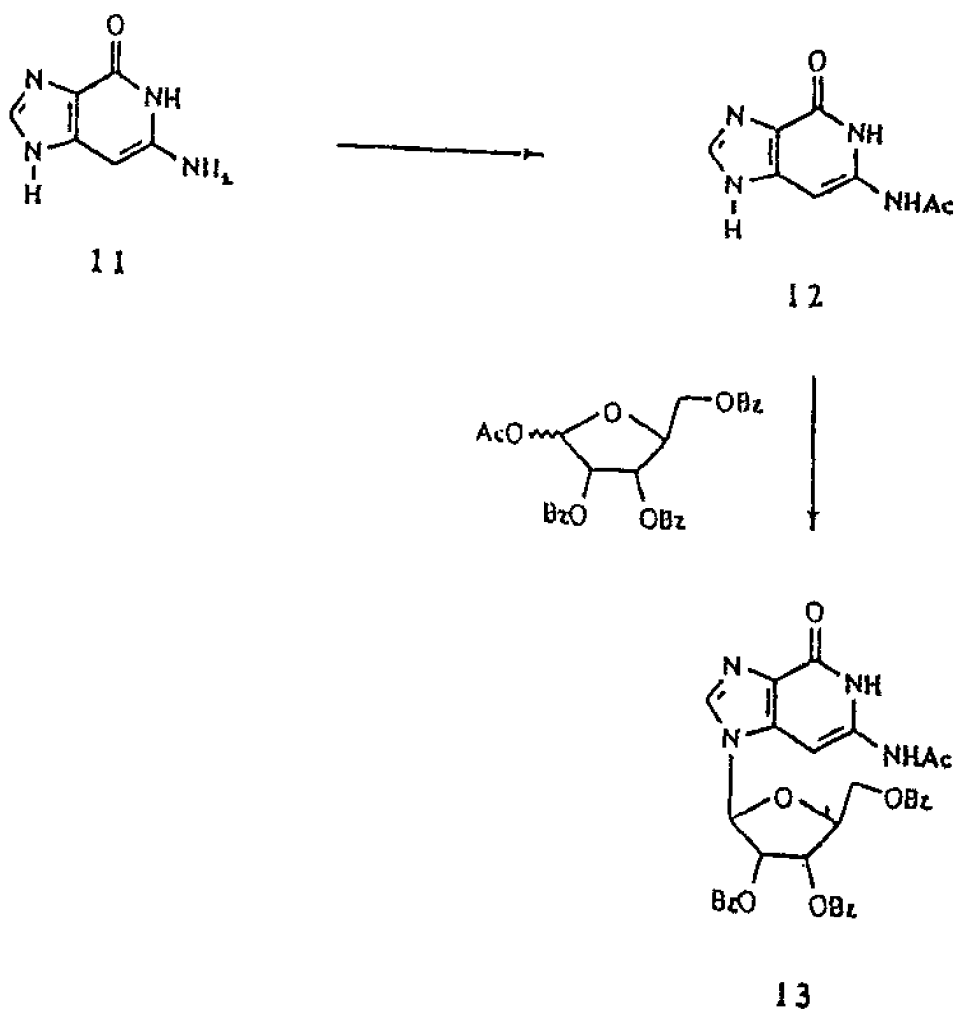


Фиг. 1

U A 6 3 9 8 4 C 2

U A 6 3 9 8 4 C 2

Схема 2

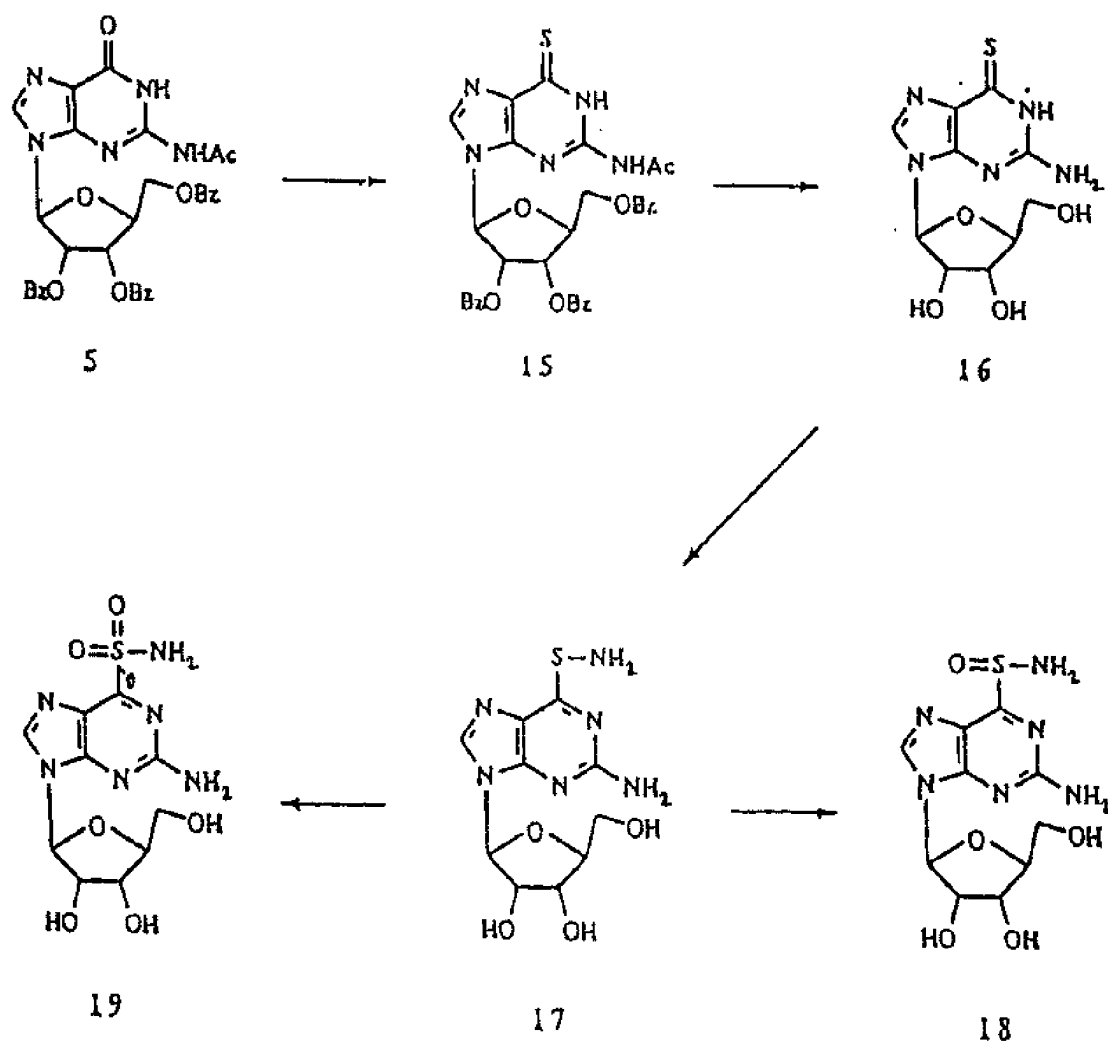


Фиг. 2

U A 6 3 9 8 4 C 2

U A 6 3 9 8 4 C 2

Схема 3

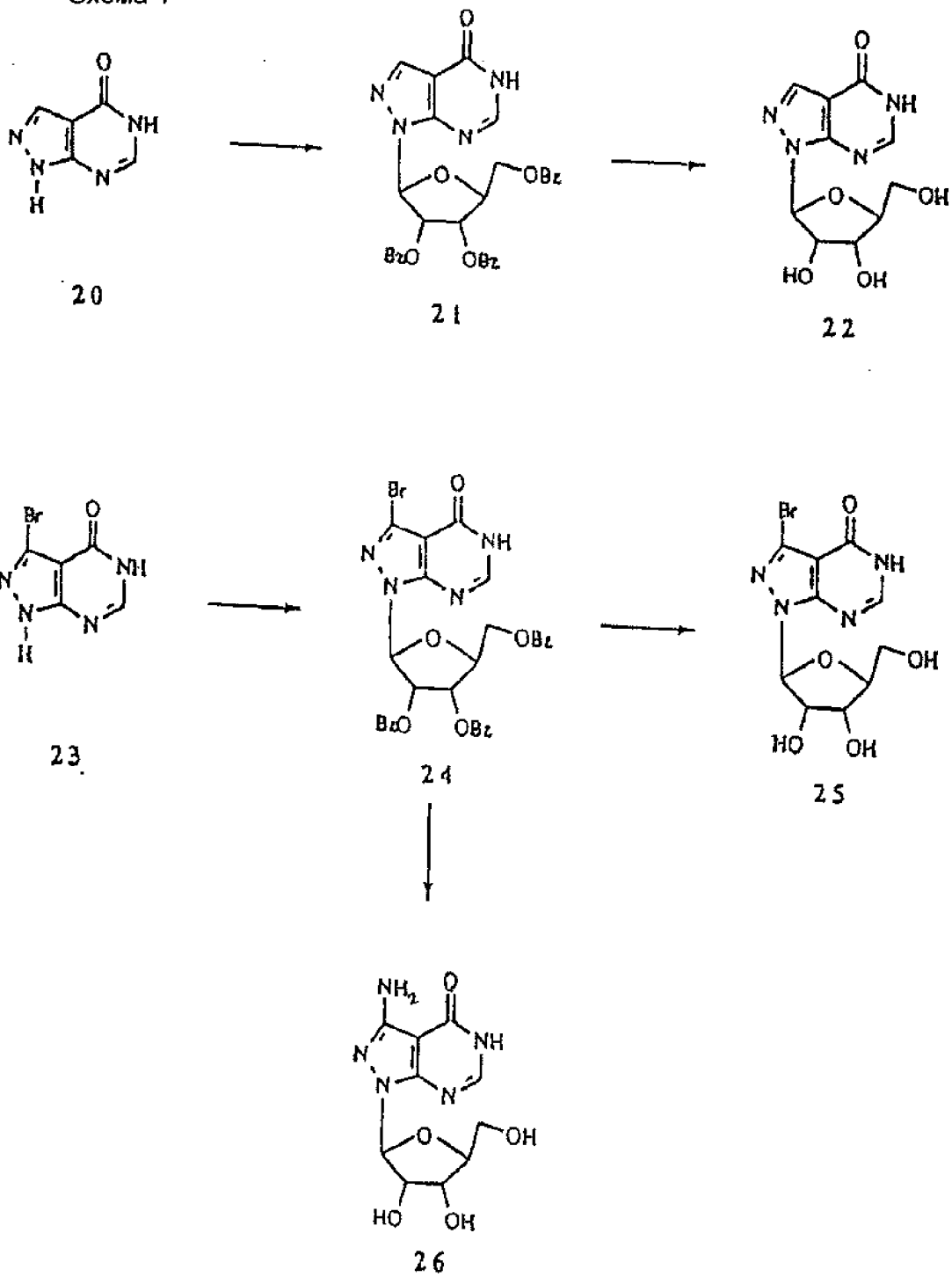


Фиг. 3

UA 63984 C2

UA 63984 C2

Схема 4

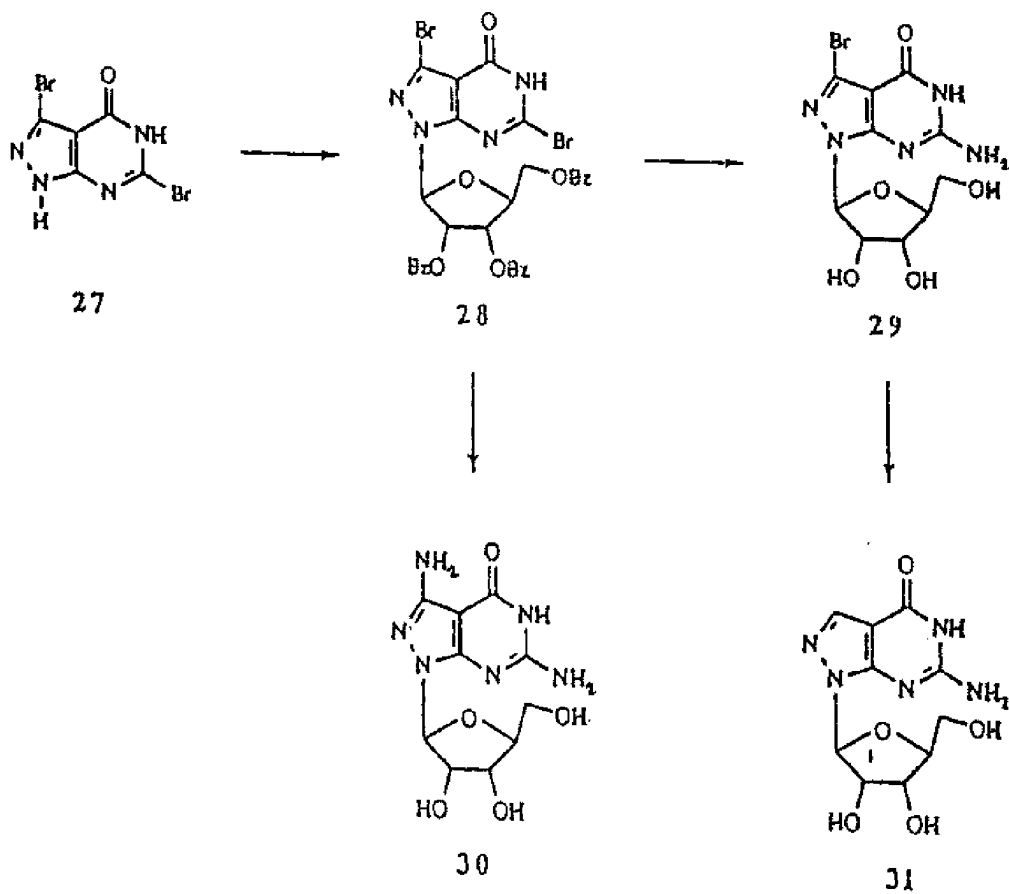


Фиг. 4

UA 63984 C2

UA 63984 C2

Схема 5

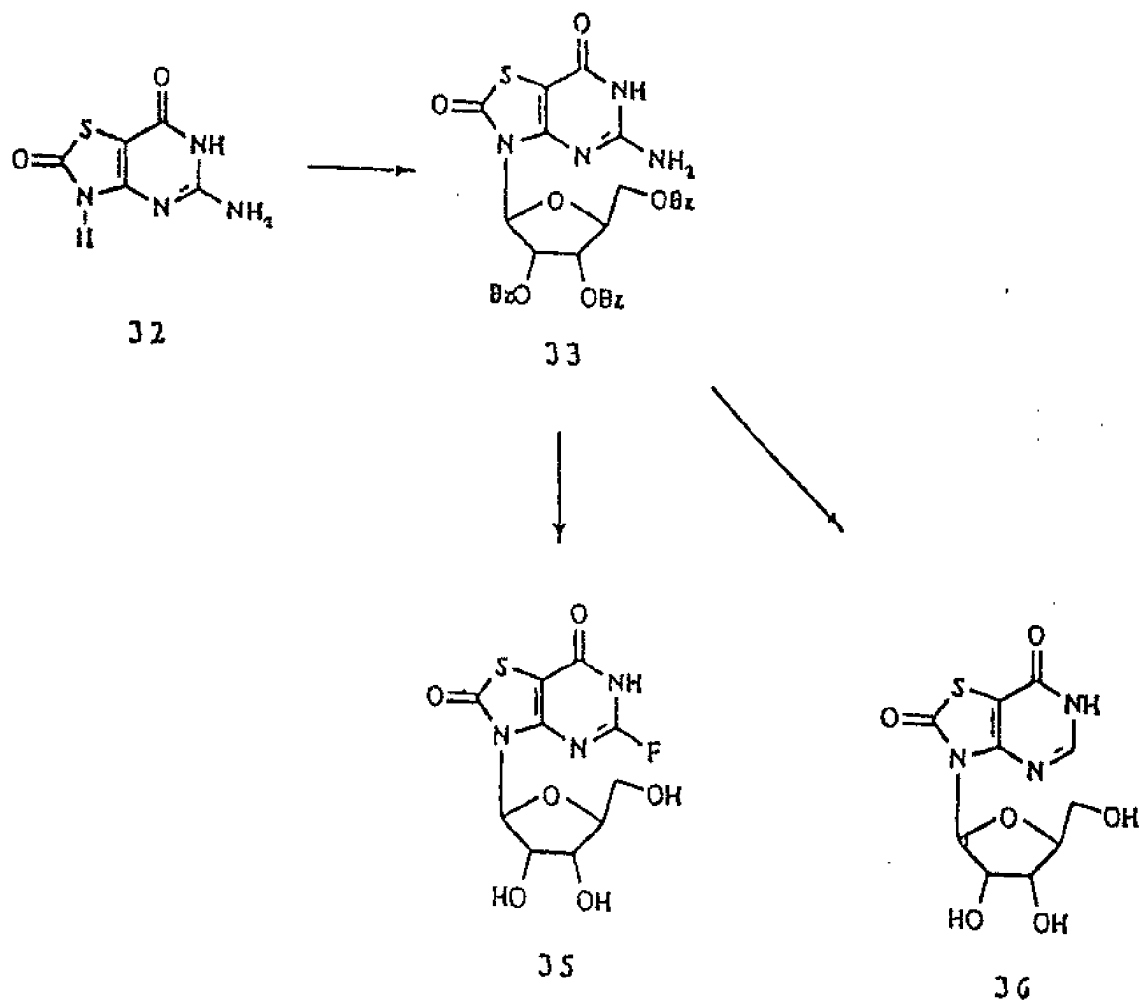


Фиг. 5

U A 6 3 9 8 4 C 2

U A 6 3 9 8 4 C 2

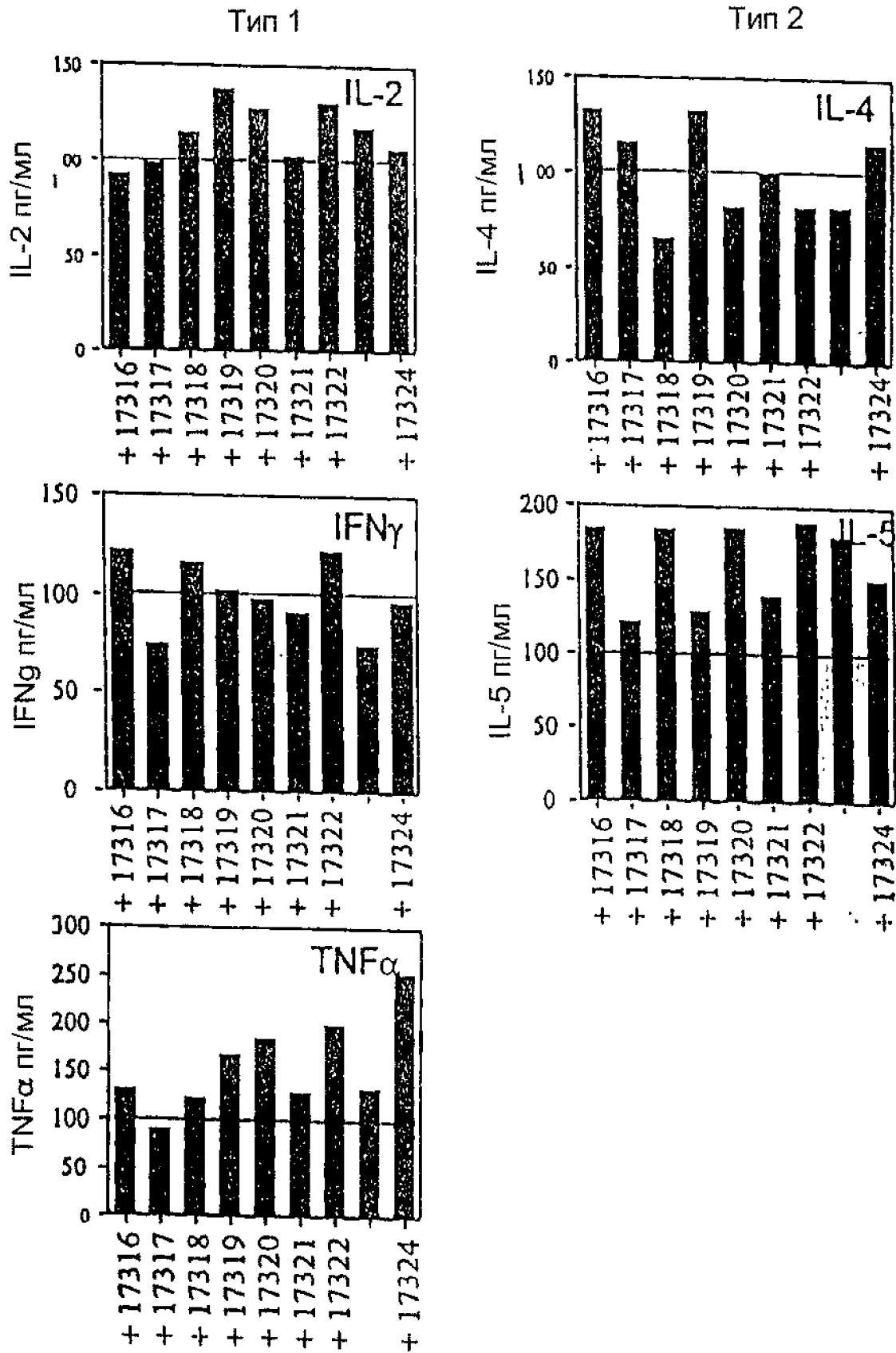
Схема 6



Фиг. 6

UA 63984 C2

UA 63984 C2



Фіг. 7

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2004, N 2, 15.02.2004. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.